А. Г. и Л. Д. ГУРВИЧ, С. Я. ЗАЛКИНД
и Б. С. ПЕСОЧЕНСКИЙ

# УЧЕНИЕ О РАКОВОМ ТУШИТЕЛЕ

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

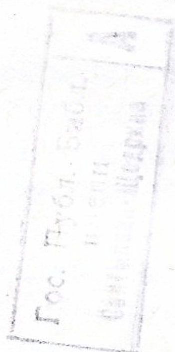


А. Г. и Л. Д. ГУРВИЧ, С. Я. ЗАЛКИНД
и Б. С. ПЕСОЧЕНСКИЙ

Александр Гаврилович

# УЧЕНИЕ О РАКОВОМ ТУШИТЕЛЕ

## ТЕОРИЯ и КЛИНИКА






ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР
Москва — 1947

ПЕЧАТАЕТСЯ ПО ПОСТАНОВЛЕНИЮ
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКОГО
СОВЕТА АМН СССР

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Учение о раковом „тушителе“ основано всецело на митогенетических методах и в применении к диагнозу ракового заболевания обозначается обычно, как „митогенетический“ метод диагноза рака.

Это обозначение, которое было вполне правильным лет десять тому назад, в настоящее время не соответствует положению вещей и может привести, а фактически и приводит, во многих случаях к недоразумениям.

Дело в том, что приблизительно до 1938 г. не только нами, но очень широко и у нас в Советском Союзе, и за рубежом был использован в качестве единственного средства диагноза феномен отсутствия излучения крови раковых больных. Результаты были в общем удовлетворительны, но недостаточно однозначны и специфичны. К сожалению, этот устарелый метод и до сих пор сохраняется, насколько нам известно, в некоторых местах, и наряду с этим сам феномен отсутствия излучения при раковом заболевании подвергался некоторыми авторами сомнению.

Принцип, на котором основан наш современный метод диагноза, как будет видно из нашего изложения, окончательно порывает с вопросом об исчезновении (или, наоборот, усилении?) излучения раковой крови. Речь идет о наличии в крови при процессах малигнизации особого тела „тушителя митогенетического излучения“, в специфичности которого не может быть, по нашему мнению, разумного сомнения. Мы выключаем поэтому из современного обозначения нашего метода термин „митогенетический“ во избежание недоразумений, основанных на прошлом, и пользуемся совершенно последовательно термином: „метод диагноза раковым тушителем“.

---

## ВВЕДЕНИЕ

По митогенетическому излучению крови имеется в настоящее время довольно значительная литература, представляющая преимущественно клинический интерес. С момента обнаружения самого феномена, последовавшего сравнительно рано, естественно возникло предположение о связи его с теми или иными физиологическими или патологическими состояниями организма.

Еще в 1924 году Л. Д. Гурвич и С. Я. Залкинд обнаружили исчезновение излучения крови при раке, и тогда же возникла мысль об использовании этого феномена в целях диагноза.

Однако дальнейшие исследования тех же авторов (к которым позже присоединился и ряд других) несколько поколебали эти надежды, так как выяснилось, что и при ряде иных, как патологических, так и физиологических состояний излучение крови исчезает. Особый интерес представляли наблюдения, показавшие, что не тяжесть заболевания, но определенная специфичность играет здесь решающую роль; так, например, даже при наиболее тяжелых формах туберкулеза сохраняется излучение, исчезающее, однако, при сравнительно легких формах гнойных процессов, а из физиологических состояний — при достаточной степени физического утомления (Брайнес). Кроме того, ряд авторов обнаружил исчезновение излучения при состояниях кахексии, при старческом одряхлении или даже вообще в преклонном возрасте.

Все эти обстоятельства, конечно, в значительной степени умалили диагностическое значение феномена, хотя практические результаты его использования были далеко не плохи (см. главу VIII).

В первые годы после открытия феномена, когда физико-химические основы излучения были еще совершенно темны, не могло быть, конечно, и речи о выяснении связи между тем или иным состоянием организма и отсутствием излучения, хотя уже высказывались отдельные предположения о наличии тех или иных гасящих излучение веществ крови.

Феномен отсутствия излучения раковой крови имеет, однако, в настоящее время лишь исторический интерес, после того как в 1936 г. независимо и одновременно было обнаружено А. и Л. Гурвичами в Ленинграде и Зибертом и Зефертом в Берлине, что кровь раковых индивидуумов, прибавленная в ничтожных количествах к обычным (большей частью ферментативным) источникам излучения, нацело его подавляет. Присутствующее в раковой крови угнетающее начало было нами обозначено как „тушитель".

Дальнейшее изучение его разнообразных свойств установило два капитальных факта: 1) его действительную специфичность для ракового заболевания, 2) его постоянство во всех случаях злокачественного новообразования.

Более рациональная трактовка вопроса, приведшая к современному представлению как о возникновении излучения, так и о его подавлении (тушении), стала возможной лишь за последние 8—9 лет. При этом необходимо остановиться несколько подробнее на некоторых физических и химических процессах, лежащих в основе наблюдаемых нами явлений.

---

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

# ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ УЧЕНИЯ О ТУШИТЕЛЕ

ГЛАВА I

# О ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ОСНОВАХ ИЗЛУЧЕНИЯ

Ультрафиолетовое (митогенетическое) излучение в живых системах возникает в результате экзотермических химических процессов метаболизма. Однако уже на основании элементарных энергетических соображений легко убедиться, что обычные, регистрируемые химическими и физическими методами протекающие в организмах экзотермические реакции с их сравнительно незначительной теплотностью порядка одного—двух десятков больших калорий/моль, не могут быть непосредственными источниками ультрафиолетового излучения, средняя область которого предполагает уже затраты 110—130 к.кал/моль. Приходится поэтому предположить наличие особых, чрезвычайно редких элементарных актов, соответствующих выделению этой очень значительной энергии.

Такими актами могут быть, как первым очень убедительно указал Франкенбургер (Frankenburger), лишь процессы рекомбинации свободных атомов или радикалов. Возможность и даже вероятность возникновения в очень небольших количествах свободных радикалов в ряде химических реакций в настоящее время почти не оспаривается. В частности, высказывалось предположение, что и ферментативные реакции, играющие наиболее существенную роль в процессах метаболизма, сопровождаются появлением радикалов.

Если допустить появление радикалов >CO, —OH, свободных атомов O и H, то освобождающаяся при их рекомбинации энергия (теплотность их реакций) вполне соответствует энергии ультрафиолетовых (митогенетических) фотонов. Митогенетический спектральный анализ, на деталях которого мы не будем здесь останавливаться, позволяет при исследованных ферментативных реакциях (ферментативный гидролиз мочевины и белков) обнаружить ряд радикалов, в том числе >CO и —OH в ничтожных концентрациях.

Однако из термодинамических соображений (Н.Н. Семенов) вытекает, что процесс гидролиза, почти термонейтральный, не может сопровождаться сам по себе освобождением

свободных радикалов, а так как они были обнаружены, то необходимо признать участие каких-то привходящих энергетических реакций. Такими вспомогательными факторами является действительно участие атмосферного кислорода, а для некоторых реакций и видимого света, в то время как образование радикалов при гликолизе возможно и при полном выключении света, при наличии лишь кислорода.

Интересующий нас энергетический баланс может быть, конечно, выведен лишь на ферментативных реакциях in vitro. Однако подтверждение основных результатов возможно и на живых объектах. В качестве примера энергетического расчета мы приведем систему уреаза — мочевина.

Конечными продуктами расщепления мочевины (при участии воды) являются $CO_2$ и 2 $NH_3$. Так как действительный ход этих процессов является еще несколько спорным, мы прибегнем к фиктивному, но вполне дозволенному расчету энергетического баланса. Допустим, что вначале происходит расщепление молекулы мочевины и воды на свободные радикалы, из которых потом синтезируются обнаруживаемые химически углекислота и мочевина. Первый процесс связан с затратой, второй — с выигрышем энергии.

Затраченная энергия при этом нацело возмещается, т.е. процесс обычного гидролиза мочевины существенно термонейтрален[1].

Предположим теперь, что только что рассмотренные реакции идут при наличии кислорода и на свету, и допустим, что, наряду с регистрируемыми химически и подавляющими в количественном отношении процессами синтеза (образование углекислоты и аммиака), образуются в ничтожных концентрациях, ускользающих от химического анализа, реакции, приведенные в табл.2. При этом в наш расходный баланс (табл. 1, А) мы должны внести и работу, затраченную на расщепление молекулы атмосферного кислорода (—118 к. кал/моль). Общая затрата энергии будет, таким образом, равна 454 к. кал.

Таблица 1

**Процессы расщепления**

| | | |
|---|---|---|
| А. Отщепление $2NH_2$ от CO | —116 к. кал. | Радикалы: $2(-NH_2) > CO, O, H, H$. |
| Расщепление молекулы $H_2O$ на O, H, H | —220 „ | |
| | —336 к. кал. | |

**Процессы ресинтеза**

| | | |
|---|---|---|
| В. $2NH_2 + 2H \rightarrow 2NH_3$ | +170 | к. кал. |
| $CO + O \rightarrow CO_2$ | +167 | к. кал. |
| | +337 | к. кал. |

[1] Следует принять во внимание, что числовые данные теплотностей реакций не вполне точны.

Таблица 2

**Предполагаемые побочные продукты синтеза**

| | | |
|---|---|---|
| $NH_2 + NH_2 \rightarrow N_2H_4$ (гидразин) | . . . . . | 69 к.кал. |
| $2(H + O) \rightarrow 2(OH)$ | . . . . . . . . . . . | 220 „ |
| $OH + OH \rightarrow H_2O_2$ | . . . . . . . . . . . | 51 „ |
| | | 340 к. кал. |

При этих комбинациях остаются, как мы видим, неиспользованными радикалы $>CO$ и O (см. табл.1), которые могут вступить в рекомбинацию, дающую громадную энергию, равную 150 к. кал./моль, т. е. соответствующую короткому ультрафиолету (1 900 Å).

Мы видим, однако, что при предполагаемом процессе образования побочных продуктов (табл.2) получается значительный дефицит энергии (около —115 к. кал.), который, по нашему предположению, может быть покрыт лишь поглощением фотонов видимого света. Если допустить, что при каждом элементарном акте поглощаются два фотона видимого света, то реакции табл. 2 окажутся возможными лишь при подаче света примерно до 4 700 Å длины волны (голубовато-зеленого, но не более длинноволнового), а так как радикалы $>CO$ и O остаются неиспользованными лишь при условии образования таких соединений, то при длинноволновом освещении должно исчезнуть и излучение при воздействии уреазы на мочевину.

Опыт вполне подтверждает это предположение: при монохроматическом освещении ферментативного расщепления мочевины излучение появляется лишь при подсвечивании коротковолновой частью видимого спектра, но исчезает уже при чистом зеленом свете (5 000 Å).

Возможность возникновения слабого ультрафиолета (митогенетического излучения) не исчерпывается, однако, химическими (преимущественно ферментативными) реакциями. И в однородных растворах, и в живых системах можно вызвать так называемое „вторичное“ излучение, облучая их очень слабым ультрафиолетом. Речь идет при этом о так называемом „цепном“ процессе, распространяющемся на неопределенное расстояние от места облучения. Это может быть наглядным образом показано на длинных трубках и на нервных волокнах в живых системах: при строго ограниченном районе облучения таких систем (например, длинной трубки, заполненной раствором глюкозы, или крайнего участка нерва) излучение может быть обнаружено из любой, далеко отстоящей точки.

Механизм этих процессов выяснен еще далеко недостаточно, и сам феномен интересует нас лишь в силу того, что *здесь нет, повидимому, надобности в появлении свободных радикалов.*

ГЛАВА II

## ПОНЯТИЕ ТУШЕНИЯ И ГАШЕНИЯ

Явления гашения свечения хорошо известны в физике и относятся по существу к так называемой „флюоресценции", т. е. высвечиванию молекулой поглощенной ею энергии фотона облучения. Как правило, высвечивающиеся путем флюоресценции фотоны лежат в более длинноволновой области, чем подаваемый свет (так называемое „правило Стокса"). Другими словами, высвечивается не вся поглощенная молекулой энергия.

При явлениях обычной флюоресценции не предполагается каких-либо химических процессов, т. е. изменений строения флюоресцирующей молекулы, и процесс в полной мере обратим.

Гашение флюоресценции наблюдается при прибавлении к флюоресцирующей системе некоторых посторонних веществ и объясняется тем, что возбужденная поглощенной избыточной энергией молекула сталкивается с молекулой гасителя и отдает ей свою избыточную энергию раньше, чем высветить ее в виде фотона.

„Гашение" флюоресценции совпадает, таким образом, в принципе с понятием „поглощения излучения" каким-либо телом, т. е. с его „непрозрачностью".

Механизм гашения в смысле „непрозрачности" не исчерпывает, однако, возможностей подавления излучения.

В интересующих нас случаях излучения на основе энергетических химических процессов (т. е. в обычной терминологии хемолюминесценции) можно думать и о совершенно ином механизме подавления излучения, а именно о вмешательстве какого-либо фактора в те химические процессы, которые сопровождаются выделением энергии, необходимой для электронного возбуждения молекулы, приводящего к эмиссии ультрафиолетового фотона. Выражаясь проще, мы можем понимать исчезновение излучения при хемофлюоресценции в двояком смысле: поглощение уже возникшего фотона (гашение в обычном употребляемом в физике смысле) или предотвращение возникновения фотона путем вмешательства в тот или иной из процессов, приводящих к выделению энергии.

При чисто физическом процессе флюоресценции вторая возможность, конечно, отпадает, но при хемофлюоресценции (т. е. в наших объектах) она вполне реальна и, как мы увидим в дальнейшем, имеет место.

Такое „вмешательство" в процессы, приводящие к освобождению энергии, проще всего представить себе в виде отвлечения одного из радикалов от акта рекомбинации с

другим радикалом, что непосредственно вытекает из нашего основного положения о решающем значении этого процесса для возникновения излучения при химических реакциях.

Отвлечение радикала от рекомбинации с другим радикалом может произойти в том случае, если в растворе представлены в достаточном количестве вещества с двойными связями, легко присоединяющие свободные атомы или радикалы по месту этих связей. При этом затрачивается, конечно, энергия на разрыв второй связи, которую необходимо вычесть из энергии, освобождающейся при присоединении радикала к освободившейся валентности в молекуле. Ввиду этого остаточная энергия оказывается уже несоответствующей ультрафиолетовому фотону.

Представим себе, например, двойную связь в виде группы C=N. Разрыв одной из связей требует затраты в 31 к. кал. Присоединение к одной из свободных валентностей группы —C—N— какого-либо из свободных радикалов (например, H, OH, $NH_2$) освобождает энергию максимум около 90 к. кал. моль. Остающаяся за вычетом 31 к. кал. моль, и могущая быть использованной энергия порядка 60 к. кал/моль, конечно, совершенно недостаточна для электронного возбуждения какой-либо молекулы, могущего высветить ультрафиолетовый фотон митогенетической области (между 150 и 87 к. кал). В этом и заключается, согласно нашим представлениям, акт „тушения" в противоположность „гашению" в том смысле, как он понимается в физике, т. е. по существу совпадающем с понятием „непрозрачности".

Из развитых здесь представлений о сущности механизма „тушения" вытекает ряд могущих быть эмпирически проверенными последствий.

1. В тушителях должны быть обнаруживаемы двойные связи, и вещества без двойных связей не должны обладать свойствами „тушителей", но могут, конечно, быть „гасителями", т. е. поглощать уже возникшее излучение.

2. „Тушители" могут быть совершенно прозрачными и для фотонов тех длин волн, возникновению которых они препятствуют.

3. Тушители должны потребляться в актах тушения, т. е. истощаться по мере своей работы.

Все эти выводы и постулаты вполне оправдываются на опыте: мы вернемся в дальнейшем подробно к вопросу об обнаружении двойных связей в веществах, обладающих способностью к тушению, а сначала сообщим данные, подтверждающие вторую и третью предпосылки.

Прозрачность тушителя обнаруживается простым опытом. Между источником митогенетического излучения и детектором устанавливается кварцевая кювета с достаточно

разбавленным, но вполне активным тушителем. Интенсивность эффекта оказывается при этом одинаковой с контрольными опытами, в которых кювета заполнена водой.

Потребление тушителя при его работе обнаруживается следующим простым фактом.

При прибавлении к излучающей системе—фермент + + субстрат — небольших количеств тушителя, его действие исчезает через некоторое время и возобновляется немедленно при вторичном прибавлении тушителя (табл. 3).

Таблица 3

**Эффект излучения ферментативной реакции немедленно после прибавления тушителя и полчаса спустя.**

| Излучение без тушителя | Тотчас по прибавлении | Через полчаса | Вторичное прибавление тушителя | Через полчаса |
|---|---|---|---|---|
| 58% | —9% | 70% | 7% | 60% |

Само собой разумеется, что все приведенные данные не имеют места, если мы имеем дело с „гасителем“: он нацело поглощает излучение, т. е. является поглощающим экраном в кварцевой кювете по пути между источником излучения и детектором, и не потребляется, будучи непосредственно прибавлен к системе фермент — субстрат.

## ГЛАВА III

## ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА РАКОВОГО ТУШИТЕЛЯ

Раковый тушитель может быть получен двумя путями: во-первых, он содержится в безбелковой фракции крови и ряда органов при раковых заболеваниях; во-вторых, он может быть отмыт физиологическим раствором от свежей вылущенной в целом виде опухоли (особенно легко типа аденокарциномы Эрлиха). Ввиду трудности его получения в больших количествах, о выделении его в чистом виде в количествах, доступных для химического анализа, в настоящее время еще не может быть и речи. Однако ряд приемов делает возможной значительную степень его очищения от посторонних примесей и установление ряда его физико-химических свойств.

Наибольшие трудности представляет отделение тушителя от ферментов, обнаруживаемых митогенетическим анализом как в безбелковой фракции гемолизированной крови, так и в отмыве от раковой опухоли. В значительной степени это удается, повидимому, путем адсорбции тушителя

на кристаллы поваренной соли. К раствору, содержащему тушитель, прибавляют кристаллы поваренной соли из расчета около 1% по весу. Раствор ставится в кристаллизаторе до полного высушивания при температуре до 37°. Крупные хорошо сформированные кристаллики поваренной соли испытываются митогенетическими методами на наличие тушителя и ферментов. В первом случае получается постоянный положительный, во втором — отрицательный результат.

Попытка обнаружить митогенетическим путем ферменты при наличии тушителя представляется, однако, на первый взгляд на основании наших предшествующих данных заранее обреченной на неудачу, так как мы охарактеризовали тушителя его способностью к угнетению любой ферментативной реакции. Здесь нужна поэтому оговорка, которая была неуместной раньше; она знакомит нас со вторым, чрезвычайно существенным свойством тушителя.

Тушитель несет отрицательный заряд в довольно обширном диапазоне pH. Вследствие этого его тушащее действие распространяется лишь на ферменты с положительным зарядом или без заряда.

Путем электрофореза растворов различных ферментов удается установить следующие факты.

1. Ферменты нормальной крови обнаруживаются в катодной фракции подвергнутого электрофорезу раствора, т. е. заряжены положительно. То же можно сказать и относительно некоторых других ферментов. Однако достаточно очищенная от белков уреаза несет отрицательный заряд, т. е. накапливается в анодной фракции. В соответствии с этим обнаруживается полное тушение излучения нормальной крови раковым тушителем и отсутствие этого эффекта в системе уреаза — мочевина — тушитель.

2. В раковой крови обнаруживаются гликолитический фермент, протеаза и фосфатаза двух модификаций — с положительным и с отрицательным зарядом, однако с значительным преобладанием нормальной (положительно заряженной) фракции. В соответствии с этим тушитель, переходящий вместе с одной фракцией этих ферментов на анод, не оказывает на нее тушащего действия, в то время как он в полной мере активен относительно катодной фракции тех же ферментов.

Приводим несколько протоколов и числовых данных, характеризующих результаты опытов (табл. 4). Электрофорез производится в U-образной трубке с двумя кранами. Раствором заполняется средняя часть сосуда; платиновые или угольные электроды вводят в боковые части.

Дать объяснение решающего значения заряда для получения эффекта тушения не представляет особых трудностей.

Таблица 4

| | Нормальная кровь | | Раковая кровь | |
|---|---|---|---|---|
| | + глюкоза | + белок | + глюкоза | + белок |
| Анод[1] | 2,5% (4) | 0,5% (5) | 28% (5) | 51% (8) |
| Средний участок | 2% (3) | 7% (2) | 5% (3) | 5% (3) |
| Катод | 38% (5) | 50% (4) | 55% (5) | 53% (7) |

Реакция между ферментом и субстратом предполагает непосредственную близость молекул обоих веществ. Поэтому и возникающие при ферментативном процессе радикалы должны также находиться в непосредственном соседстве с молекулой фермента, и так как время их свободного существования чрезвычайно мало (повидимому, порядка $10^{-8}$ секунды), то вмешательство тушителя, которое должно воспрепятствовать их рекомбинации, мыслимо лишь при условии его непосредственной близости к реагирующей системе. В случае одноименного заряда, т. е. отталкивания фермента и тушителя, это условие, конечно, невыполнимо.

Наоборот, разноименность зарядов фермента и тушителя должна, конечно, способствовать появлению эффекта тушения. Правильность этих соображений подтверждается разнообразными опытами. Остановимся на одном из них.

К ферменту $A$ прибавляется в нужном количестве тушитель и примерно через 5 минут производится испытание тушащих свойств этой системы при двух условиях: 1) при прибавлении адекватного ферменту субстрата и 2) при смешении в подходящей пропорции со второй ферментативной системой $B$ + субстрат.

В первой комбинации обнаруживается обычное угнетение излучения, во второй—эффект тушения отсутствует. Эти явления можно объяснить лишь тем, что тушитель, прибавленный заблаговременно к ферменту $A$, вступил с ним в хотя бы рыхлую связь, представляющую оптимальные условия для его действия, но крайне затрудняющую или даже исключающую его вмешательство в процессы второй системы $B$, которые в силу этого сопровождаются излучением.

Третьей интересующей нас характерной чертой ракового тушителя является его высокомолекулярность. В этом можно убедиться на основании отрицательных результатов его диализа через коллодийную пленку.

Метод диализа позволяет в то же время подойти несколько ближе к представлению о величине и общей конфигурации молекулы тушителя.

---

[1] В процентах выражен митогенетический эффект при прибавлении к крови глюкозы и белка в качестве субстрата; в скобках—число опытов.

Использовав заряд тушителя, можно изучить его поведение при электродиализе. При этом обнаруживается его прохождение через коллодийную пленку. Объяснение этого факта, наряду с отрицательным результатом длительного диализа без наложения тока, можно искать лишь в том, что молекула тушителя приблизительно нитевидна и имеет длину, превосходящую поры коллодийных пленок, т. е. примерно не меньше 20-30 Å. Так как в токе заряженные молекулы устанавливаются по силовым линиям, то длинная молекула с небольшим поперечником может легко пройти через поры пленки, непроходимые в тех случаях, когда оси молекул расположены по законам случайности.

Высокомолекулярность молекулы тушителя крайне вероятна и в силу его термолабильности. Кратковременное кипячение или более длительное нагревание до 80° нацело снимает его тушащие свойства.

Наши данные о химической природе тушителя довольно скудны, но все же выясняют некоторые основные черты. Осторожным гидролизом тушителя N/10 HCl удается получить активную фракцию, легко диффундирующую и термостабильную.

Мы имеем достаточно оснований для утверждения, что тушитель есть по существу пептид с преобладанием энольной формы пептидной связи. Методы доказательства этого положения двоякие: 1) возможность его воспроизведения (синтеза) из аминокислот, 2) результаты спектрального анализа.

Первым методом можно с большой степенью достоверности установить его пептидный характер, вторым—наличие энольной формы пептидной связи.

## ГЛАВА IV

## ОБРАЗОВАНИЕ ТУШИТЕЛЯ ПУТЕМ АУТОКАТАЛИЗА

Одним из наиболее замечательных и практически важных свойств ракового тушителя (в равной мере как естественного, так и искусственного) является его способность к воспроизведению путем аутокатализа за счет аминокислот, в том числе и гликокола. Тот же феномен обнаружен и для ряда гидролитических ферментов, и мы имеем все основания для изучения этой проблемы с общей точки зрения.

Феноменология процессов аутокатализа (обогащения) следующая.

Фермент разбавляется раствором какой-либо аминокислоты настолько, что при прибавлении к нему адэкватного субстрата, ферментативный процесс не может быть уже обнаружен не только химическим путем, но и митогенети-

ческими методами[1]. Если, однако, прибавить субстрат приблизительно через 30 минут после смешения фермента с аминокислотой, обнаруживается излучение обычной интенсивности (если речь идет о ферментах). Обнаружение аутокатализа тушителя основано, конечно, на противоположном феномене—отсутствие тушения свежеразбавленным тушителем и эффект тушения через $^1/_2$ часа. При повторном разбавлении такой активной системы до 1:100 активность отсутствует при немедленном испытании и появляется в обычной интенсивности примерно через 30 минут. Такие разбавления (переносы) можно выполнять с совершенно постоянным результатом неограниченное количество раз. Многократно производились разбавления до степени $10^{-12}—10^{-14}$ и даже до $10^{-20}$.

На основании совокупности этих данных не может быть, конечно, сомнения в том, что активным началом при высоком разбавлении является не первоначально введенное и как-то „активированное" аминокислотой вещество, но действительно вновь образованное за счет аминокислоты.

Мы приведем один протокол, иллюстрирующий процесс обогащения тушителя (табл. 5а).

Таблица 5а

**Процесс постепенного обогащения тушителя в растворе аминокислоты.**

Прибавление к источнику излучения раствора аминокислоты, в котором „обогащается" тушитель, через различные сроки после смешения тушителя с аминокислотой.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Время обогащения тушителя в минутах | 0 | 6—8 | 12—16 | 20—24 | 30 |
| Излучение источника | 82% | 40% | 21% | 7% | 2% |

(Эффект тушения начинает проявляться примерно через 12—15 минут)

Идентичные результаты получаются, как мы уже сказали, и с ферментом (табл. 5б).

Таблица 5б

**Обогащение активного начала (ферментоида) уреазы в 0,5 растворе гликокола (по Малеевой)**

| Номер переноса | 0 | | II | | IV | | VI | | IX | | XII | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Момент испытания активности (в минутах) | 0 | 30 | 0 | 30 | 0 | 30 | 0 | 30 | 0 | 30 | 0 | 30 |
| Митогенетический эффект (в %) | 3 | 66 | 3 | 30 | 6 | 41 | 7 | 41 | 5 | 41 | 3 | 52 |

[1] В случае фермента это обозначает отсутствие излучения при химическом расщеплении, в случае тушителя — отсутствие тушения обычных источников излучения.

Феномен аутокатализа представляет, конечно, ряд трудностей для понимания, которые до настоящего времени удалось устранить лишь отчасти.

Наиболее неожиданным является тот факт, что различные ферменты способны аутокатализировать свое активное начало за счет одной и той же аминокислоты, и, в то же время, любая из испытанных до сих пор аминокислот пригодна в качестве субстрата для аутокатализа.

Анализ происходящих здесь процессов наиболее рационально, конечно, провести, исходя из простейшей аминокислоты — гликокола. Мы проведем его при этом в самой общей форме, относящейся как к „ферментоидам“, так и к „тушителю“, рассматриваемому так же, как „ферментоид“.

Входящие в его состав радикалы во всяком случае достаточны для формирования активных начал ряда ферментов, которые обозначаются нами как соответственные „ферментоиды“.

Само течение процесса мыслимо двумя различными путями. Возможно, что происходит конденсация молекул гликокола, т. е. образование пептидов, с одновременной перестройкой тех или иных структур. Последнее во всяком случае необходимо в той или иной форме, так как, если бы образовался простой полимер гликокола, невозможна была бы специфичность различных ферментоидов.

Возможен, однако, и другой процесс, а именно отщепление от молекулы гликокола того или иного радикала (или распад молекулы на радикалы) с последующим синтезом из них под воздействием фермента (или ферментоида) новых молекул ферментоида, т. е. аутокатализ в истинном смысле слова.

Экспериментальные данные говорят в пользу второй возможности.

При изучении процесса формирования ферментоида по времени обнаружены следующие явления: начиная с 5—8-й минуты после прибавления фермента (или ферментоида) к гликоколу, система начинает излучать.

Максимум излучения приходится приблизительно на 12—15-ю минуту, после чего излучение слабеет и затухает к 25—30-й минуте.

Спектральный анализ излучения при сопоставлении полученных данных со спектрами-эталонами обнаруживает наличие свободных радикалов $—NH_2$, $>CO$, $—OH$ и, повидимому, $—CH_2$. Приходится поэтому принять, что первый этап воздействия фермента (или его ферментоида) на гликокол заключается в освобождении свободных радикалов, из которых путем аутокатализа и воссоздается соответственный ферментоид. Термин „аутокатализ“ не приближает нас, конечно, к пониманию самого механизма процесса, для которого

невозможно в настоящее время создать мало-мальски удовлетворительную теоретическую схему.

Недостаточно выясненным является в настоящее время и энергетический баланс процессов, приводящих к отщеплению от молекулы аминокислоты свободных радикалов, и их последующего возбуждения. Можно высказать лишь некоторые предположения, нашедшие себе известные экспериментальные подтверждения, относительно старта последовательности процессов. Мы не будем поэтому останавливаться на этих чрезвычайно сложных и гипотетических представлениях.

Следует, однако, указать на одно обстоятельство, имеющее, помимо чисто теоретического, и некоторое практическое значение. Процесс аутокатализа тушителя совершается и в полной темноте.

Способность тушителя к обогащению (аутокатализу) в аминокислотах сближает его, как мы видели, с испытанными до сих пор гидролитическими ферментами. Его высокомолекулярность и термолабильность значительно повышают аналогию между этими веществами. Вполне естественно поднимается поэтому вопрос, существует ли вообще особое вещество „тушитель" и не является ли каждый фермент, обладающий зарядом, противоположным заряду исследуемого на тушение другого фермента, для него тушителем. Вопрос этот тем более уместен, что опыты показывают недейсвительность тушителя по отношению как к одноименно заряженным ферментам, обнаруживаемым в раковой крови, так и к отрицательно заряженной уреазе. Вопрос этот можно было бы, однако, разрешить лишь в том случае, если бы удалось получить тушитель в чистом виде, доступном для анализа, или располагать чистыми препаратами кристаллических ферментов.

Вопрос осложняется также и возможностью гидролиза тушителя без утраты им своих свойств.

Гидролиз производится N/10 соляной кислотой при температуре до 30—35° в течение 2 суток. Соляная кислота удаляется высушиванием при 37°; остаток растворяется в воде и доводится до нейтральной реакции.

Гидролизованный тушитель термоустойчив, легко диффундирует через коллодийную пленку, не обладает способностью к аутокатализу.

В противоположность нативному тушителю, проникающему в клетки лишь при помощи электрофореза (катод — в растворе тушителя, анод — в каком-нибудь индиферентном месте объекта), гидролизованный тушитель легко проникает в клетки путем диффузии.

В литературе установилось мнение, что ферменты, подвергнутые гидролизу, утрачивают свою активность и поэто-

му налицо как будто имеется существенное различие между ферментами и тушителем. Однако до сих пор еще не произведен анализ ферментативной способности гидролизата ферментов митогенетическим путем и, конечно, не исключена возможность, что следы активности, одного порядка с такой же митогенетической активностью тушителя или ферментоидов, могли бы быть обнаружены. Взаимоотношения между тушителем и ферментами раковой клетки остаются, таким образом, пока невыясненными.

И сам акт гидролиза, и свойства гидролизованного тушителя не оставляют, конечно, сомнения в том, что речь может итти о сравнительно низкомолекулярной, не слишком сложной молекуле. Если проводить параллель с ферментами, то можно рассматривать гидролизованный тушитель как активную или простетическую группу нативной молекулы.

Мы не видим, таким образом, здесь прямого противоречия или несовместимости с нашим предположением, что нативный раковый тушитель есть в сущности не какое-то обособленно существующее тело, а, быть может, любой из специфически раковых, т. е. несущих отрицательный заряд, ферментов. Но во всяком случае, раз нам стал известным активный гидролизованный тушитель, то, конечно, естественно исходить в дальнейших теоретических конструкциях о природе тушителя из свойств этого наиболее простого представителя. Однако исследования в этом направлении пока еще только что начаты.

Наиболее яркий свет на природу тушителя проливают исследования последнего времени, приведшие к созданию искусственного тушителя, не отличимого по ряду своих основных свойств от генуинного, ракового, и в особенности выяснение основных этапов возникновения тушителя в организме в процессе его экспериментальной малигнизации.

Создание искусственного тушителя in vitro можно считать выясненным в основных чертах процессом; его возникновение в организме можно с большим основанием рассматривать по аналогии с первым.

## ГЛАВА V

## ОБРАЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ТУШИТЕЛЯ *IN VITRO* И ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ЕМУ ПРОЦЕССЫ

При митогенетическом облучении водного раствора любой аминокислоты (в том числе и гликокола) получаются в зависимости от длительности (интенсивности) облучения резко различные, как бы исключающие *друг друга результаты.*

При слабых (умеренных) дозах ультрафиолета раствор аминокислоты приобретает своеобразную способность длительного (около 20 часов) последующего излучения; при больших дозах в растворе обнаруживается вместо излучения тушитель.

На основании ряда данных вряд ли можно усомниться в том, что и в том, и в другом случае под влиянием облучения образуется за счет аминокислоты пептид, обладающий притом и в том, и в другом случае своеобразными свойствами. В первом случае подлежит в первую очередь объяснению феномен длительного излучения, т. е. соответственной продукции энергии. Если некоторое количество излучающего раствора перенести в необлученный раствор аминокислоты (в отношении примерно до 1:100), то новый раствор начинает через некоторое время излучать и приобретает все свойства первоначально облученного; такие последующие разбавления можно повторять неограниченное число раз.

Путем диализа можно отделить излучающую (и воспроизводящую себя) фракцию от чистого раствора аминокислоты[1]. Излучение (и самовоспроизведение) исчезает при кипячении, но сохраняется при осторожном высушивании (примерно до 37°) и последующем растворении в воде.

Из всего этого вытекает с необходимостью, что под влиянием облучения возник полимер (пептид), обладающий своеобразной активностью по отношению к находящейся в растворе аминокислоте. Активность эта, повидимому, двоякого характера: во-первых, она вызывает окислительное дезаминирование, лежащее, вероятно, в основе излучения, во-вторых, процесс синтеза пептида (поликонденсация) продолжается, надо полагать, и по прекращении облучения, как можно заключить из самовоспроизведения активного начала при повторных разбавлениях в растворе аминокислоты (так называемых переносах).

Об окислительном дезаминировании можно судить как по тому, что оно требует наличия кислорода, так и по спектральному составу излучения, совпадающему со спектром сенсибилизованной флюоресценции $NH_3$.

Активность полимера относительно аминокислоты позволяет сравнивать его с „дезаминазой", хотя это сравнение не имеет, конечно, в виду действительной идентичности или хотя бы близости с истинной дезаминазой.

Речь идет в действительности, повидимому, о процессах совершенно иного рода. Можно исходить из следующих

[1] Само собой разумеется, что и излучение, и аутокатализ возникают лишь при прибавлении высокомолекулярной фракции к раствору аминокислоты.

энергетических предположений. Поликонденсация под влиянием облучения носит характер цепного процесса (что можно было непосредственно установить), благодаря тому, что затрата и выигрыш энергии при образовании пептидной связи между двумя молекулами аминокислоты компенсируют друг друга, т. е. в результате процесс термонейтрален, и поэтому поглощенный первой молекулой фотон при установлении пептидной связи освобождается и может быть использован для такого же повторного акта теоретически неограниченное число раз.

Самовоспроизведение (аутокатализ) пептида под влиянием облучения не представляет поэтому особых трудностей для понимания. Но мы не имеем, однако, объяснения для сопутствующих процессов, интерпретируемых нами как окислительное дезаминирование. Нам приходится прибегнуть здесь к допущениям, основанным на расчете энергетического баланса и на необходимости кислорода для излучения. При этом необходимо отметить, что сам акт поликонденсации, т. е. формирования пептида, идет и в отсутствие кислорода, но не сопровождается при этом излучением[1].

Все эти расчеты, конечно, гипотетичны и некоторые энергетические данные установлены с недостаточной точностью, но во всяком случае принципиально энергетический баланс двух одновременно протекающих процессов— поликонденсации и окислительного дезаминирования, сопровождаемого излучением,—сводится вполне удовлетворительно.

Получение митогенетически активного высокомолекулярного вещества является лишь первым актом при облучении гликокола. При повышенных дозах облучения в растворе гликокола появляется вещество, приобретающее характер тушителя.

Спектральный анализ этого искусственного тушителя вполне удовлетворительно объясняет сущность этого превращения: в тушителе явно выражена энольная форма пептидной связи.

Обнаружение энольного характера синтетического тушителя находится, конечно, в полном соответствии с нашим теоретическим предположением о характере тушителя вообще и с нашими данными, касающимися ракового тушителя.

---

[1] Эти данные устанавливаются следующим образом. После достаточно длительного кипячения (для удаления растворенного кислорода) раствор гликокола вводят в кварцевую камеру, из которой вытесняется воздух, после чего ее плотно закрывают стеклянными кранами. Гликокол подвергается обычно облучению через кварц, при этом при длительной экспозиции излучение раствора отсутствует, но оно наступает немедленно в облученном растворе после того, как он придет в соприкосновение с воздухом.

Образование тушителя из простейшей аминокислоты при соответственном облучении митогенетическими интенсивностями дает объяснение процессу его формирования в организме при достаточно длительном воздействии канцерогенных веществ.

Как показали опыты Песоченского, подробно излагаемые в дальнейшем, тушитель в крови обнаруживается приблизительно начиная с 6—7-й недели после введения под кожу мыши канцерогенного вещества. Новейшие данные Малеевой при тех же условиях обнаружили явственную энолизацию белков печени уже через несколько дней.

Сопоставление всех этих данных проливает некоторый свет на ход самого процесса малигнизации, хотя их еще недостаточно для того, чтобы составить о нем полное представление.

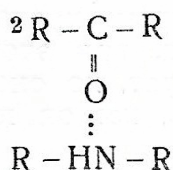
Мы развили некоторое время назад[1] соображения о значении энолизации белков клеток как основного фактора их малигнизации, основываясь как на непосредственных наблюдениях, так и на ряде теоретических соображений. Здесь будет уместно привести их в самой краткой форме.

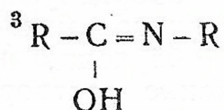
Митоз во всем его течении можно обозначить как структурированный процесс, подчеркивая именно непрерывность его течения, связанного с такой же непрерывной перестройкой всех структурных клеточных элементов. Всякие устойчивые, сложные структуры препятствуют в силу этого его течению или осуществлению. Это относится, конечно, почти исключительно к белковым слагаемым клеточных тел.

Обычная форма, т. е. кетоформа пептидных связей белковых молекул приводит по современным взглядам почти неминуемо к образованию больших правильных белковых комплексов, переходящих постепенно в структуры микроскопического порядка через посредство так называемых „водородных связей (мостиков)“, устанавливающихся между O карбонильной группы одной белковой цепи и H аминной группы соседней (параллельной)[2]. Энольная форма пептидной связи или вовсе несовместима с формированием водородной связи, или при редком ее образовании делает ее очень непрочной[3].

---

[1] А. и Л. Гурвич. „Образование и значение энольной формы белков в раковой клетке и связь ее с митогенетическим режимом“. Сборник работ по митогенезу и теории биологического поля. Изд. АМН, 1947 г.

[2] 


[3] 

Мы принимаем поэтому, что белки клетки непосредственно перед делениями и во время них существенно энолизированы. Этому положению удалось за самое последнее время найти экспериментальное подтверждение на двух объектах с чрезвычайно интенсивным клеточным размножением, где можно предположить, что подавляющее большинство клеток находится в какой-нибудь фазе всего цикла (в сравнительно кратком интеркинезе, в премитозе или в митозе). На очень молодых зародышах цыпленка (приблизительно до 48 часов), на зоне размножения корешков лука и на очень интенсивно растущих дрожжевых культурах (возраста около 15 часов) пока ориентировочно удалось обнаружить выраженную энолизацию их белков при спектральном анализе[1]. Наоборот, при затухании интенсивного размножения энольная форма всей клеточной популяции заменяется кетоформой.

Если, таким образом, энолизация клеточных белков является необходимой предпосылкой для клеточного деления, то из этого, конечно, не следует, что при этой модификации деление *должно* непременно наступить.

Более детальная дискуссия по этому вопросу, конечно, вне рамок интересующей нас здесь проблемы. Но приведенных данных во всяком случае достаточно, чтобы объяснить появление тушителя в самом начале процессов малигнизации, как результат повышенного митогенетического режима (облучения) организма при введении излучающих канцерогенных веществ. Так как печень является тем органом, в котором раньше всех других обнаруживается энолизация белков, то можно себе представить, что обнаруживаемый в крови значительно позже тушитель есть по существу энольная форма белков, поступающая из печени (и быть может, и из других органов) в кровь[2].

Приходя к выводу, что естественный раковый тушитель должен рассматриваться как энолизованная форма белков

---

[1] Данные Г. Х. *Шуб*.

[2] В полном соответствии с этим находятся полученные уже значительно раньше данные *Залкинда* и *Новикова*.

Залкинд и Новиков исследовали наличие тушителя в вытяжках из непораженных опухолью органов печени, почек, селезенки, головного мозга мыши с перевиваемой аденокарциномой Эрлиха.

На большом материале тушитель был обнаружен в слабоопалесцирующих, свободных от клеток, вытяжках из всех вышеназванных органов.

Во второй части той же работы авторы установили наличие в „здоровых" внутренних органах специфических раковых ферментов (гликолитического и протеолитического), несущих, подобно тушителю, отрицательный электрический заряд.

Интересно указать, что селезенка, известная своими антибластическими свойствами, оказалась в своеобразном положении — раковые ферменты в ней не были обнаружены. (См. окончание сноски на сл. стр.).

(или пептидов), мы этим самым проводим, конечно, резкую грань между ним и тушителем, полученным облучением аминокислот.

Вряд ли можно усомниться в том, что образующиеся в последнем случае пептиды являются вполне однородными полимерами остатков данной аминокислоты и поэтому, конечно, в чисто химическом отношении они несравнимы с нативными пептидами. Совпадение ряда (или, вернее, всех испытанных до сих пор) свойств указывает лишь на то, что определенные группы, входящие в состав пептидов (независимо от строения мономеров) играют здесь решающую роль. Мы имеем при этом в виду не только то основное свойство, которое мы называем тушением, но главным образом и способность к аутокатализу.

Дальнейшее подтверждение нашего основного положения, что свойство тушителя обусловливается именно группой—C=N—, заключается в опытах последнего времени: установлено, что при инактивировании тушителя кипячением исчезает и энольная форма. Гидролизованный тушитель, молекула которого несомненно значительно более проста, чем до гидролиза, также охарактеризован наличием энольной группы (Брауде).

## ГЛАВА VI

## БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТУШИТЕЛЯ

Открытие тушителя митогенетического излучения естественно должно было повести к началу серии исследований, посвященных вопросу о биологическом действии этого вещества.

Действие это необходимо было исследовать в двух отношениях: 1) действие тушителя как фактора, подавляющего излучение, присущее всем живым системам, и 2) возможное *самостоятельное* воздействие тушителя, независимо от его специфической роли в подавлении митогенетического излучения. В этом последнем случае не исключена была возможность токсического влияния тушителя на биологические объекты.

Первая подлежащая изучению проблема связана с вопросом о том, возможно ли существование организма, хотя бы временно лишенного митогенетического излучения, и как

---

Напрашивается вывод о том, что обмен веществ здоровых в данный момент органов ракового животного специфически видоизменен (наличие тушителя и раковых ферментов). Нужно указать, однако, что вывод этот в настоящее время не может быть принят без дальнейшего, так как возможно, что обнаруженные свойства органов связаны с присутствием в них хотя бы минимальных количеств раковой крови, которая и является причиной обнаружения в органах митогенетическим путем указанных специфических для рака веществ.

этот своеобразный „безлучевой“ режим отразится на течении ряда биологических процессов.

Особый интерес представляет разрешение поставленных здесь вопросов для проблемы биологии раковой опухоли, так как тушитель, как мы видели выше, появляется в организме значительно раньше обнаруживаемого зачатка опухоли.

Важнейшим из находящихся под воздействием излучения процессом является процесс клеточного деления.

В митогенетической литературе имелись многочисленные косвенные данные, говорящие о роли излучения в возникновении клеточных делений в различных объектах. Данные эти могут быть сведены в следующие основные положения.

1. Во всех случаях, где наблюдались клеточные деления, обнаружен был и источник митогенетического излучения.

2. При изучении развития яиц морского ежа было показано, что каждому делению яйца предшествует вспышка митогенетического излучения.

3. Между интенсивностью излучения и интенсивностью клеточных делений существует некоторый параллелизм. Это с особенной ясностью показано для жидкой дрожжевой культуры.

Снижение температуры приблизительно до 16° вызывает резкое падение интенсивности излучения и одновременно значительное снижение интенсивности размножения дрожжевых клеток. При дальнейшем снижении температуры размножение клеток культуры прекращается, а излучение (при прежних экспозициях) отсутствует.

4. Прекращение излучения дрожжевой культуры, связанное с ее физиологическим или искусственным (например, путем длительного чрезмерного воздействия митогенетических лучей) истощением, немедленно сопровождается остановкой клеточных делений. После периода отдыха восстанавливается излучение и одновременно возобновляются клеточные деления.

Все эти данные косвенно делали весьма правдоподобным существование причинной связи между излучением и клеточным делением. Однако прямое доказательство необходимости излучения для процессов клеточного деления сделалось возможным только путем применения для исследования тушителя, что позволяло выключить лучевой режим без какого-либо повреждения объекта.

### Влияние тушителя на клеточные деления

Первым объектом, на котором изучалось действие тушителя на процесс клеточного деления, явилась жидкая культура дрожжей, развивающаяся на пивном неохмеленном сусле. Такая культура казалась особенно подходящей

для разрешения поставленной выше задачи, благодаря тому, что здесь можно было методически просто осуществить выключение излучения.

Мы могли судить о том или ином влиянии на размножение дрожжевых клеток по изменению густоты растущей культуры. Данные относительно изменений густоты культуры дает подсчет клеток с помощью счетной камеры. Увеличение абсолютного числа клеток (густота культуры) служит критерием интенсивности роста культуры. Как показали специальные исследования, ошибка методики (т. е. различие между двумя контрольными подсчетами) не превышает 6—8%, и потому получавшиеся двузначные цифры прироста культуры являлись вполне достоверными.

Учитывая возможность токсического воздействия составных веществ крови на дрожжевые клетки, в подавляющем большинстве опытов по изучению влияния тушителя на клеточные деления пользовались его переносом в аминокислоте.

Большое количество опытов, поставленных с помощью только что изложенной методики, показало, что добавление чистой аминокислоты и инактивированного тушителя дало результаты, совпадающие друг с другом и не отличающиеся от обычных цифр при росте культуры (в среднем прирост культуры за 30 минут равен 21%). Наряду с этим, добавление активного тушителя привело к практически

Постановка опытов. Строго отмеренные с помощью пипетки количества хорошо бродящей 18—20-часовой дрожжевой культуры (винные расы дрожжей) разливали по пробиркам. В пробирки добавляли в отношении 1:10 перенос тушителя в аминокислоте. В качестве контроля служили: 1) такой же тушитель, но предварительно инактивированный нагреванием в течение нескольких минут до 80°, и 2) раствор аминокислоты без тушителя. Немедленно после добавления этих веществ содержимое пробирок тщательно перемешивали путем стандартного количества встряхиваний; из каждой пробирки мерной пипеткой извлекали определенное количество (0,3 см$^3$) культуры и помещали в отмеренное же количество чистой воды или сусла. Туда же добавляли отмеренное количество (обычно 0,3 см$^3$) 20% раствора серной кислоты для того, чтобы зафиксировать клетки культуры и предохранить их от дальнейшего размножения („контроль размножения").

Пробирки с находящимися в опыте культурами оставляли при комнатной температуре на 30 минут, а затем повторялась процедура взятия и фиксации проб из всех культур.

Густота всех культур определялась обычным подсчетом в счетной камере.

полной остановке клеточных делений культуры, что нашло внешнее выражение в совпадении густоты в исходной и последующей (взятой через 30 минут) пробах культуры.

Полученные результаты иллюстрируются табл. 6.

Большое принципиальное значение имеет факт временного влияния тушителя на размножение дрожжевых клеток. Оказалось, что через 1 час после начала опыта, т. е. через 30 минут после взятия первой пробы дрожжевой

культуры, можно обнаружить явный прирост ее густоты, т. е. прекращение действия тушителя (табл. 7)[1].

Наиболее простое объяснение этого явления заключается на первый взгляд в том, что размножившиеся раковые ферменты, иммунные к действию тушителя, воздействуют на субстрат, находящийся в сусле, в результате чего в

Таблица 6

**Влияние тушителя на размножение клеток жидкой дрожжевой культуры по Залкинду**

[В скобках – прирост густоты культуры по отношению к средним цифрам для исходной густоты культуры (А—С)]

| Добавление аминокислоты в отношении 1 : 10 | | | Добавление тушителя в отношении 1 : 10 | | | Добавление инактивированного тушителя в отношении 1 : 10 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | А | | | В | | | С | |
| Исходная густота культуры | Густота культуры через 30 минут | Прирост густоты культуры через 30 минут (в %) | Исходная густота культуры | Густота культуры через 30 минут | Прирост густоты культуры через 30 минут (в %) | Исходная густота культуры | Густота культуры через 30 минут | Прирост густоты культуры через 30 минут (в %) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 645 | 860 | 33(44) | 566 | 590 | 3 (− 1) | 580 | 818 | 41(31) |
| 441 | 769 | 20(16) | 677 | 651 | −4 (− 0,1) | 639 | 849 | 32(30) |
| 494 | 586 | 18(42) | 471 | 474 | −0,7(− 1) | 477 | 592 | 24(23) |
| 226 | 302 | 34(13) | 267 | 283 | 6 (10) | 280 | 316 | 10(23) |
| 450 | 550 | 22(27) | 425 | 438 | 3 (1) | 415 | 510 | 22(18) |
| 707 | 934 | 30(26) | 758 | 770 | 1 (4) | 749 | 883 | 17(19) |
| 463 | 595 | 28(24) | 478 | 477 | −0,2(0) | 495 | 539 | 8(12) |
| 507 | 578 | 14(18) | 488 | 460 | −5 (−6) | 477 | 560 | 17(14) |
| 331 | 382 | 15(25) | 296 | 306 | 3 (0,3) | 289 | 351 | 21(15) |
| 445 | 532 | 19(22) | 436 | 445 | 2 (2) | 429 | 518 | 20(18) |
| 382 | 466 | 22(14) | 429 | 427 | −0,7(4) | 411 | 485 | 18(19) |
| 520 | 619 | 19(22) | 510 | 529 | −3 (4) | 495 | 572 | 15(13) |
| 433 | 533 | 23(14) | 489 | 516 | 5 (11) | 470 | 571 | 21(23) |
| Среднее . . . 22,8% | | | 503 | 530 | 5 | 488 | 599 | 22 |
| | | | 411 | 403 | −1 | 392 | 499 | 27 |
| | | | 568 | 581 | 2 | 622 | 722 | 16 |
| | | | Среднее . . . . −0,5% | | | Среднее . . . 20,7% | | |

[1] Выяснилось, что применение очень высокой концентрации тушителя, в отношении 1 : 3 и 1 : 4, не сопровождается приостановкой размножения клеток.

Последнее обстоятельство вызвано, очевидно, тем, что тушитель связан с раковыми, иммунными к его действию ферментами (стр. 15 и 16). Присутствие этих ферментов и их воздействие на сусло вызывают возникновение митогенетического излучения, которое таким образом „уходит из-под контроля“ тушителя; наличие излучения вместе с тем создает предпосылки для сохранения размножения.

Таблица 7

**Прекращение действия тушителя через 1 час после его добавления к дрожжевой культуре (по Залкинду)**

| Исходная густота культуры | Густота культуры через | | Увеличение густоты культуры (в %) через | |
|---|---|---|---|---|
| | 30 минут после начала опыта | 1 час после начала опыта | 30 минут после начала опыта | 1 час после начала опыта |
| 386 | 378 | 382 | —2 | 1 |
| 267 | 283 | 352 | 6 | 24 |
| 425 | 438 | 495 | 3 | 13 |
| 478 | 477 | 595 | —0,2 | 24 |
| 488 | 460 | 533 | —6 | 24 |
| 296 | 306 | 357 | 3 | 16 |
| 436 | 445 | 552 | 2 | 17 |
| 429 | 427 | 553 | —0,4 | 29 |
| 577 | 623 | 714 | 8 | 14 |
| | | | Среднее 1,5% | 18% |

культуре, несмотря на присутствие тушителя, возникает излучение, что в свою очередь приводит к возникновению клеточных делений.

Дело, однако, обстоит сложнее, и указанная выше причина прекращения действия тушителя во всяком случае не является единственной. В этом убеждают опыты, показывающие, что в подвергнутых воздействию тушителя культурах создается своеобразное „привыкание" к этому веществу. Добавление новых порций тушителя в различных концентрациях к такой возобновившей свое размножение культуре не приводит больше к исчезновению излучения и остановке размножения.

Мы вернемся к этому вопросу дальше.

Специально поставленная серия опытов с жидкой дрожжевой культурой как источником излучения показала, что в каждом отдельном случае существует полный параллелизм между способностью культуры к излучению и наличием в ней размножения клеток.

---

Однако нужно сказать, что только что приведенные опыты, несмотря на их интерес и значение, не дают все же решающего доказательства роли излучения в возникновении клеточных делений.

Таким experimentum crucis явилась модификация опыта, при которой культура, приостановившая размножение при добавлении к ней тушителя, подвергалась воздействию митогенетических лучей извне.

Предварительно следовало убедиться в том, что кратковременное облучение тушителя не приводит к его разрушению и не является, таким образом, косвенной причиной возобновления клеточных делений.

Действительно, кратковременное (45 секунд) облучение тушителя вне культуры не приводит к потере его характерных свойств.

После этих предварительных исследований были поставлены основные опыты, которые заключались в следующем: жидкую дрожжевую культуру делили на три порции: 1) культура с добавленным в обычной пропорции тушителем в течение 45 секунд (время, достаточное для получения эффекта от взятого источника), подвергавшаяся облучению, 2) культура, к которой добавлялся тушитель, предварительно облученный в течение 45 секунд, и 3) культура с тушителем, не подвергшимся внешнему облучению.

Через 30 минут все порции культуры были проверены на прирост густоты. Эти опыты однозначно показали прирост клеток первой порции и отсутствие прироста (т. е. сохранение действия тушителя) при второй и третьей комбинациях опыта (табл. 8).

Таблица 8

**Облучение культуры извне при одновременном добавлении к ней тушителя (по Залкинду)**

| Облучение культуры с тушителем в течение 45 секунд | | | Облучение тушителя вне культуры в течение 45 секунд, затем добавление к культуре | | | Размножение культуры с тушителем без облучения | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Густота культуры | | Прирост густоты (в %) | Густота культуры | | Прирост густоты (в %) | Густота культуры | | Прирост густоты (в %) |
| перед опытом | через 30 минут | | перед опытом | через 30 минут | | перед опытом | через 30 минут | |
| 420 | 558 | 33 | 369 | 379 | 2 | 343 | 315 | —8 |
| 568 | 747 | 31 | 651 | 710 | 9 | 513 | 515 | 0,3 |
| 445 | 582 | 30 | 409 | 453 | 3 | 453 | 488 | 7 |
| 298 | 394 | 32 | 297 | 315 | 6 | — | — | — |
| 348 | 449 | 29 | 349 | 332 | —4 | 373 | 342 | —8 |

Данные этой серии имеют большое принципиальное значение. Они показывают, что размножение клеток дрожжевой культуры невозможно, если под влиянием тушителя выключено митогенетическое излучение, и что размножение

клеток начинается, как только к ним подводится излучение (внутри культуры или извне). Эти данные — первое бесспорное доказательство роли митогенетического излучения как фактора, необходимого для возникновения клеточных делений[1]. С интересующей же нас точки зрения они являются демонстрацией влияния тушителя на течение такого важнейшего биологического процесса, как клеточное деление.

Полученные на дрожжевой культуре результаты необходимо было проверить и распространить на другие объекты.

Прежде всего исследованию подвергся эпителий роговицы глаза лягушки и мыши. Объект этот представляет особые преимущества в том отношении, что количество митозов, нормально встречающихся в эпителии роговицы парных глаз одного и того же животного, почти полностью совпадает, — колебания не превышают нескольких процентов. Наряду с этим абсолютное количество митозов у отдельных животных показывает значительные индивидуальные колебания, причины которых во многих отношениях остаются неизвестными.

Применение тушителя к эпителию потребовало некоторого видоизменения приемов. В жидкой дрожжевой культуре излучение возникает преимущественно в результате процессов, протекающих в среде, между клетками, при взаимодействии выделяемых последними на поверхность ферментов с находящимся в питательной среде субстратом. Тушитель непосредственно добавляется к этим веществам и, естественно, может полностью „снять" излучение.

В эпителии роговицы глаза митогенетическое излучение, вызывающее деления, протекает внутри клеток и оказывается защищенным от действия тушителя, который как высокомолекулярное тело в обычных условиях не обладает способностью проникать внутрь клеток.

Для введения тушителя в клетки применен был ионтофорез (тушитель как тело, несущее отрицательный электрический заряд, в этих условиях легко проникает в клетки; см. стр. 20)[2].

В этой модификации опыта всегда обнаруживался эффект, характер которого, однако, существенно менялся в зави-

[1] Они показывают вместе с тем, что тушитель не обладает какими-либо токсическими свойствами.

[2] Предварительными опытами на корешках растений было показано, что применение ионтофореза (анодный электрод — на луковице, катодный — в растворе тушителя) при пропускании тока (80—100 mA, 80—100 V) немедленно приводит к исчезновению излучения именно вследствие введения тушителя внутрь клетки. В опытах на роговице один глаз погружался в раствор тушителя, анодный электрод в виде иглы прокалывал кожу в области барабанной перепонки противоположной стороны головы, а катодный — находился в растворе тушителя.

симости от конкретных условий эксперимента. Так, в случае ионтофореза в течение 15 минут с немедленной последующей фиксацией был получен неожиданный на первый взгляд результат, а именно увеличение числа митозов в глазу, подвергавшемся воздействию тушителя. Этот результат следует истолковать как проявление нового свойства излучения, обнаруженного с помощью тушителя, — его способности оказывать влияние не только на возникновение новых митозов, но и на ритм уже протекающих клеточных делений.

Если исходить из весьма правдоподобного предположения о том, что митогенетическое излучение влияет на ритм уже идущего деления, то совершенно естественно, что его выключение (т. е. воздействие тушителя) приводит к замедлению делений, что внешне неизбежно выразится в увеличении их числа в объекте.

Таким образом, митозы, обнаруживаемые в эпителии, подвергнутом ионтофорезу тушителя, представляют собой замершие или, во всяком случае, чрезвычайно замедленные в своем ритме клеточные деления. Доказательством правильности этого положения служат опыты, в которых ионтофорез тушителя комбинировался с применением охлаждения до 2—3°.

Как известно, понижение температуры сопровождается значительным замедлением течения митозов, что внешне выражается в увеличении их количества в препарате; в свое время Пономарева показала, что роговица в условиях указанной выше температуры дает увеличение количества митозов по сравнению с контрольной, находящейся при 16°, примерно на 30—40%.

Осуществление такого температурного воздействия при одновременном введении путем ионтофореза тушителя в течение 15 минут показывает отсутствие какой-либо разницы в количестве митозов в глазу, находившемся при обычной температуре (19°), и в глазу, охлаждавшемся в течение 10 минут до 2° (табл. 9).

Таблица 9

| | Температура глаза | |
|---|---|---|
| | 2° | 19° |
| Опыт 1 . . . . . | 788 | 765 |
| „ 2 . . . . . | 1 125 | 955 |

После 15 минут пропускания тока через 0,5% раствор гликокола без тушителя получены следующие данные:

Таблица 9а

| | Температура глаза | |
|---|---|---|
| | 2° | 19° |
| Опыт 1 . . | 518 | 341 |
| „ 2 . . | 288 | 140 (по Пономаревой) |

Однако при фиксации роговицы через 4 часа после ионтофореза тушителя, т. е. когда, согласно данным Л. Д. Гурвич и Аникина, наиболее полно сказывается отдаленное влияние митогенетического облучения на эпителий, удалось получить чрезвычайно отчетливый эффект, выразившийся в резком уменьшении числа митозов. В нескольких случаях количество митозов в контрольной роговице в 10—15 раз превышало число их в роговице, подвергнутой воздействию тушителя, а именно:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Тушитель . . . . . . | 78 | 68 | 23 |
| Контроль . . . . . . | 755 | 740 | 348 |

Правда, в других опытах этой серии эффект был менее значительным и нередко не превышал 100% разницы между подвергнутой воздействию тушителя и контрольной роговицами.

Во всяком случае, сама возможность получения эффекта действия тушителя через такой продолжительный срок после его введения может быть истолкована только таким образом, что введенный в клетки путем ионтофореза тушитель не диффундирует обратно в окружающую среду, а сохраняется здесь в течение продолжительного времени неизменным и потому может вызвать описанный выше отдаленный эффект.

Однако самый метод изучения такого отдаленного действия тушителя имел ряд принципиальных недостатков, не говоря уже о том, что при таких опытах, рассчитанных на отдаленный эффект, значительно увеличивается возможность индивидуального преодоления действия тушителя. Так, при этом возможно общее ослабляющее действие тушителя на объект и, как результат этого, уже вторичное, косвенное понижение способности к делению. Кроме того, как указывалось выше, при таком методе изучения отдаленного эффекта действие тушителя может сказаться только на возникновении новых делений, и второй, может быть, не менее важный эффект его действия — замедление ритма уже идущих митозов — окажется за пределами нашего внимания.

Более благоприятной комбинацией опыта является дробное, фракционированное воздействие тушителя на эпителий

роговицы. Исходные предпосылки для такой модификации опытов заключались в следующем. Как указывалось выше, в частности, на основании опытов с дрожжевой культурой, можно было заранее предполагать, что действие тушителя во многих случаях окажется кратковременным и через 25—30 минут после длящегося 5—10 минут воздействия можно ожидать появления новой волны митозов.

Эти вновь появившиеся клеточные деления (или подготовку к их возникновению) принципиально возможно снова подавить воздействием новой порции тушителя. При этом необходимо, однако, учесть следующее обстоятельство. Если новое воздействие тушителя последует очень быстро после окончания влияния предшествующей порции, то заторможенные или замедленные митозы не успеют еще закончиться; они будут обнаружены на препарате и тем самым будут изменять в неблагоприятную сторону величину суммарного эффекта действия тушителя.

Поэтому наиболее благоприятными для получения эффекта условиями постановки опыта будут такие, при которых выбираются относительно длинные перерывы между отдельными воздействиями тушителя, чтобы излучение могло восстановиться на короткое время, в течение которого уже идущие заторможенные митозы успеют закончиться, но новые не успеют появиться.

Так как длительность митозов в эпителии роговицы глаза равняется приблизительно 15—20 минутам, то перерывы в 30 минут между последовательными воздействиями тушителя можно признать наиболее подходящим сроком.

Таким образом, a priori наиболее благоприятной казалась следующая модификация опытов: кратковременное воздействие тушителя (продолжительностью в 5—10 минут), повторенное 6—8 раз с перерывами в 25—30 минут, и фиксация глаза через 4 часа после начала опыта, т. е. когда эффект облучения сказывается наиболее резко; можно было предполагать, что выключение излучения на весь этот срок окажется наиболее эффективным.

Действительно, при этом были получены наиболее отчетливые результаты практически почти полного прекращения митозов, что видно из табл. 10.

В результате работы с тушителем оказалось возможным создать такую модификацию этого вещества, которая способна проникать внутрь клеток. Как подробно изложено на стр. 20, оказалось возможым получить гидролизированный тушитель, лишенный носителя, но сохранивший свои характерные свойства. В этих условиях, однако, однократное введение тушителя, как показало последующее изучение „отдаленного эффекта“, уже не могло дать удовлетворительных результатов, так как обла-

Таблица 10

**Фракционированное введение тушителя путем ионтофореза (по Пономаревой)**

(Длительность воздействия — 5 минут, длительность отдыха — 25 минут)

| Число митозов | | Число митозов | |
|---|---|---|---|
| контроль | тушитель | контроль | тушитель |
| 450 . . . . . . . . . . . | 32 | 313 . . . . . . . . . . | 10 |
| 384 . . . . . . . . . . . | 21 | Инактивированный тушитель | |
| 138 . . . . . . . . . . . | 52 | 244 . . . . . . . . . . | 237 |

дающий малой молекулой гидролизированный тушитель, повидимому, так же легко покидает клетки, диффундируя в окружающую среду, как и входит в них. Поэтому в рассматриваемой серии опытов можно было применить только фракционированное введение тушителя с длинными периодами отдыха для окончания уже идущих делений.

В рассматриваемой модификации опытов были получены результаты, принципиально совпадающие с изложенным выше.

Для того чтобы и на эпителии роговицы установить совершенно бесспорно роль тушителя в прекращении клеточных делений, следовало повторить и здесь эксперимент, во время которого одновременно с воздействием тушителя производится внешнее облучение. Аналогично тому, что получено было на дрожжевой культуре, и на этом объекте внешнее облучение не только „снимает“ тормозящий эффект воздействия тушителя, но и дает отчетливый эффект стимуляции митозов. Это ясно из табл.11.

Таблица 11

**Воздействие тушителя на роговицу глаза в комбинации с внешним облучением (по Пономаревой)**

| Облученный глаз. | Контрольный глаз |
|---|---|
| 224 | 78 |
| 186 | 51 |

Во всех изложенных выше опытах с роговицей глаза (кроме первой серии) воздействие производилось на глаз in situ. Глаз лягушки окунали в соответствующий раствор или на него накладывали ватный тампон, пропитанный тушителем.

Таким образом, на эпителии роговицы глаза, аналогично тому, что имело место в дрожжевой культуре, был установлен отчетливый эффект влияния тушителя на митозы

как в смысле задержки их возникновения, так и в смысле замедления ритма уже идущих делений.

Очень отчетливо влияние тушителя на клеточные деления обнаружено в работах Владимирской на корешках растений, главным образом на корешках лука. Так, две наиболее удачные серии, проведенные в каждом случае на нескольких корешках одной и той же луковицы, дали следующие результаты (табл. 12).

Таблица 12

| | Тушитель | Контроль |
|---|---|---|
| I. | 66 | 356 |
| | 69 | 288 |
| | 47 | 393 |
| II. | 93 | 356 |
| | 31 | 284 |
| | 84 | 233 |
| | 76 | [1] |

Числа получены при просчете митозов на 5 центральных срезах каждого корешка.

Сохранение во всех случаях нескольких десятков митозов следует скорее всего объяснить замиранием или резким замедлением течения митозов, благодаря чему некоторое их количество надолго остается в корешке.

Воздействие тушителя на корешки лука обнаруживает характерное свойство биологических объектов, с которым мы встречались и в других случаях, а именно, существование чрезвычайно значительных и мало понятных колебаний в величине эффекта, вплоть до того, что некоторые корешки вообще практически не поддаются воздействию тушителя.

В этом смысле очень показательна одна серия из работы Владимирской, в которой три контрольных корешка показали близкие числа митозов — 319, 312, 332, а подвергнутые воздействию тушителя обнаружили чрезвычайно большие колебания числа митозов; на 5 корешках получены следующие цифры: 59, 273, 41, 423, 32, т. е. наряду с корешками, в которых клеточные деления встречаются крайне редко, имеются и такие, где число их приближается к числу в контроле или даже его превосходит. Приходится думать, что отдельные корешки обладают способностью противостоять воздействию тушителя, что они как бы иммунны к нему, причем свойство это резко индивидуально. В дальнейшем мы увидим, насколько это, на первый взгляд совершенно гипотетическое, представление подтверждается разнообразными фактами. Объяснение этому явлению пока не найдено.

---

[1] Контроль отсутствует.

Помимо перечисленных выше, и некоторые другие биологические объекты были использованы для изучения воздействия лучей на их жизнедеятельность, в частности, на процесс клеточного деления. Методом исследования и здесь явилось выключение излучения с помощью тушителя.

Так, Биллиг[1] получила результаты, принципиально совпадающие с вышеприведенными в смысле угнетения размножения инфузорий и прорастания плесневых грибков под воздействием гидролизированного тушителя.

Очень интересные результаты получены Песоченским на культуре тканей[1].

Он исследовал влияние гидролизированного тушителя на рост культуры тканей. В качестве объекта воздействия использовалась культура сердечной мышцы 6-недельного кролика в чашках Карреля; в опытные чашки добавлялось по одной капле тушителя. Фиксация производилась через 6 дней после начала опыта. Культуры зарисовывались с помощью рисовального аппарата. Прилагаемые рисунки дают представление об увеличении площади (росте) подопытных и контрольных культур. Всего поставлено было 17 серий опытов.

Как видно из рисунков, во всех опытах отмечено было значительное отставание в росте культуры, к которой добавлен был тушитель, по сравнению с контрольной. Однако полной остановки роста культуры добиться не удалось, что связано, повидимому, в этом случае, как и в других вышеописанных, с выработкой антитушителя.

При работе с культурой ткани повторное добавление тушителя также не привело к возобновлению его тормозящего влияния на размножение клеток, т. е. и в данном случае имело место явление „привыкания“ к действию тушителя.

Ниже приводится шесть рисунков, иллюстрирующих данные Песоченского.

Во всех случаях действия тушителя на биологические объекты имело место осложняющее работу обстоятельство, уже отмеченное на корешках лука, — существование чрезвычайно больших индивидуальных колебаний в величине эффекта и значительное непостоянство результатов, т. е. наличие большого числа случаев, в которых какой-либо эффект действия тушителя вообще отсутствует. Причины этих колебаний эффекта остаются и в этом случае неясными, и таким образом новые объекты не имеют принципиальных преимуществ перед ранее изученными.

---

[1] Неопубликованные данные.

Желание изучить значение лучевого режима на каком-либо длительно развертывающемся и сложном процессе, а не только на процессе клеточного деления, заставило в качестве объекта избрать развивающиеся яйца амфибий — тритона и аксолотля.

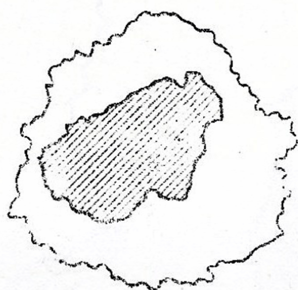


Рис. 1

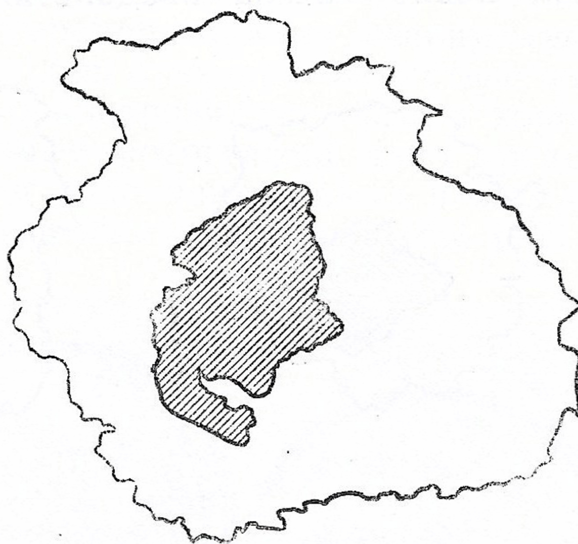


Рис. 2



Рис. 3

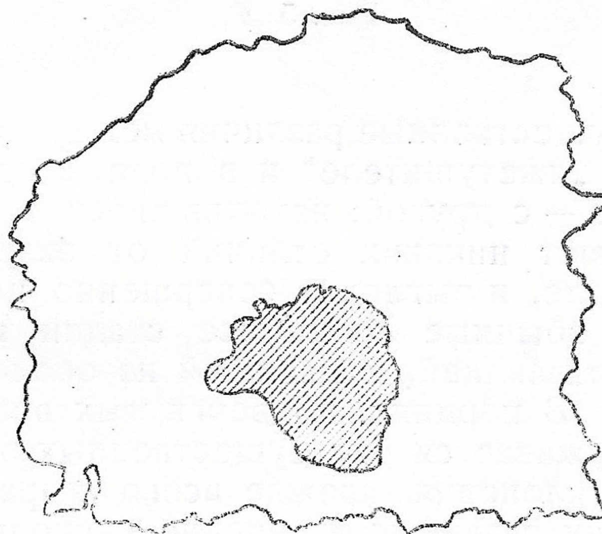


Рис. 4

Мы предполагали, что воздействие тушителя в этом случае может оказаться сложным и многосторонним, так как под контролем этого вещества будут находиться, кроме клеточного деления, и некоторые другие процессы, происходящие в развивающемся зародыше и связанные с наличием излучения.

Техника опытов. Яйца аксолотлей или тритонов в стадии морулы, ранней бластулы или нейрулы помещали в чашки (вместимостью в 15—20 $см^3$), содержавшие: а) гидролизированный тушитель, б) аналогичным образом произведенные переносы нормальной крови — „лжетушитель", в) такое же количество фонтанной воды.

В течение опыта, длившегося от нескольких часов до 2 недель, зародыши регулярно просматривались под бинокулярной лупой. В конце опыта материал был зафиксирован в жидкости Буэна и подвергнут дальнейшей гистологической обработке.

Уже через несколько часов, чаще же через двое-трое суток, после начала воздействия обнаруживаются очень

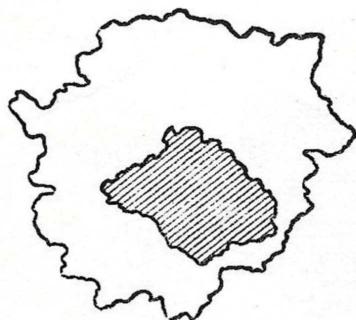


Рис. 5

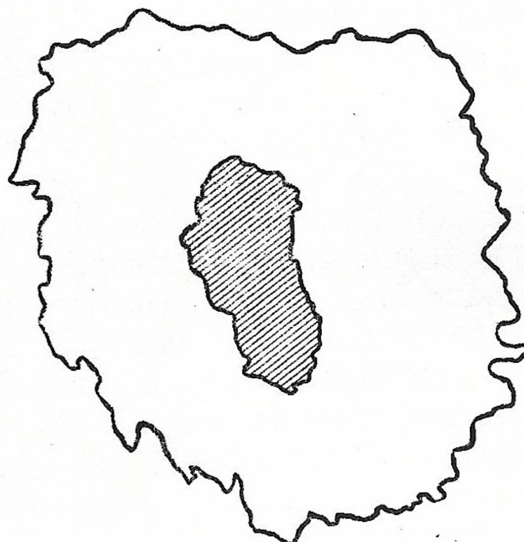


Рис. 6

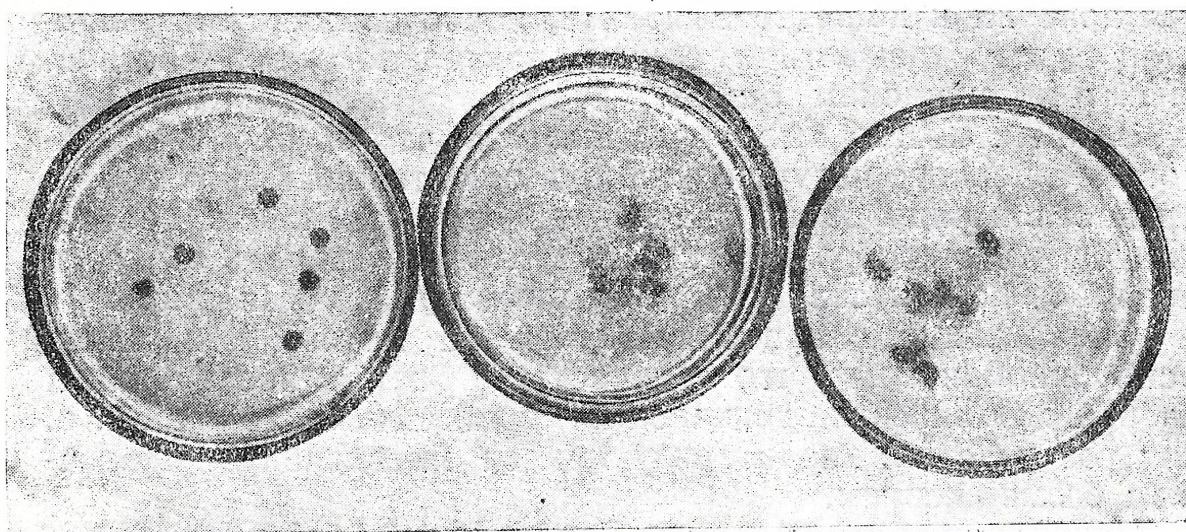
существенные различия между зародышами, находившимися в „лжетушителе" и в воде, с одной стороны, и в тушителе — с другой; находившиеся в „лжетушителе" не показывают никаких отличий от экземпляров, находившихся в воде, и выглядят совершенно нормальными. Они проходят в обычные сроки все стадии развития вплоть до стадии плавающей, вышедшей из оболочки личинки.

В порциях, подвергнутых воздействию тушителя, обнаруживается ряд существенных отклонений от нормы. Эти отклонения прежде всего выражаются в резком замедлении развития: в течение нескольких дней подряд яйца не обнаруживают внешне никакого прогресса в развитии; создается впечатление, что они замерли на определенной стадии, хотя внешний вид зародышей и их последующая судьба не оставляют сомнения в том, что они живы.

Дальнейшее развитие идет очень медленными темпами, причем все время отмечается значительное отставание от контрольных культур. Например, в то время как в последних зародыши находятся на стадии „хвостовой почки", зародыши в тушителе едва достигают начала стадии нейрулы. Влияние тушителя, однако, выражается не только в более медленном прохождении стадий развития, в отставании, но и в появлении ряда уродств, связанных, повидимому, со значительным нарушением закономерностей развития,

исчезновением гармоничной связи отдельных эмбриональных процессов между собой.

Так, в тех случаях, когда находившиеся в тушителе зародыши достигали стадии сформированной личинки (14 дней пребывания в тушителе), они имели уродливый вид, были мало подвижны, большую часть времени лежали свернутыми в комок, у некоторых экземпляров отмечено отсутствие жабр на тех стадиях, когда в обоих контролях эти органы хорошо видны под лупой. Прилагаемые фотографии дают представление о разнице во внешнем виде контрольных и находившихся под воздействием тушителя зародышей (см. рис. 7).



Тушитель „Лжетушитель" Вода

Рис. 7

Недостаточность материала, бывшего до сих пор в нашем распоряжении, и, в частности, отсутствие последовательной серии контрольных зародышей, находящихся на более ранних стадиях развития, не дает возможности пока решить кардинальной важности вопрос—имеем ли мы в данном случае дело с замедленным протеканием нормальных, гармонично увязанных процессов гистогенеза или речь идет о появлении настоящих уродств, уклонений от нормального течения гистогенетических процессов.

Некоторым указанием в пользу возможности резкого нарушения морфогенетических процессов в связи с изменением обычного ритма клеточных делений являются данные Магру, показавшего, что значительные уклонения от нормы и уродства, наблюдавшиеся у зародышей морского ежа в результате облучения митогенетическими лучами, связаны, повидимому, с резкой стимуляцией размножения мезенхимных клеток зародыша.

На препарате удается обнаружить, что зародыш буквально „забит" множеством мезенхимных клеток.

Можно предполагать, что в нашем случае нарушение закономерного развития, наоборот, представляет проявление уменьшения числа клеток зародыша, связанное с выключением под влиянием действия тушителя митогенетического режима организма, а вследствие этого с ослаблением интенсивности клеточных делений.

## Длительное воздействие тушителя на физиологические меристемы организма

Приведенные выше данные относительно влияния тушителя на различные физиологические меристемы, естественно, привели к попытке выяснить, какое влияние это вещество будет оказывать в случае длительного воздействия, т. е. в хроническом опыте.

Заранее можно было предполагать, что выключение митогенетического излучения на продолжительный срок может привести к ряду очень значительных изменений в состоянии биологического объекта и в первую очередь является предпосылкой к созданию „безмитозного" организма.

Специальное влияние тушителя на митозы послужило основанием к тому, что в качестве объекта исследования избраны были физиологические меристемы организма, т. е. как раз участки, характеризующиеся интенсивным клеточным размножением.

Приведенные выше данные Пономаревой о влиянии кратковременного воздействия тушителя на митозы в эпителии роговицы глаза давали основание для изучения длительного воздействия тушителя прежде всего именно на этом объекте. Одновременно исследован был также другой очаг физиологического размножения клеток—Либеркюновы крипты кишечника, характеризующиеся в норме большим количеством митозов.

О б ъ е к т и м е т о д и к а и с с л е д о в а н и я. Объектом исследования служили белые мыши, которым вводили тушитель, очищенный от случайных примесей описанным выше методом переносов; в некоторых случаях тушитель для усиления действия предварительно отделяли от ферментов, используя его способность оседать (см. стр. 15) на кристаллах хлористого натрия. В качестве контроля служили животные того же веса и помета, получавшие соответственные количества чистого 0,5% раствора гликокола. В некоторых сериях опытов контрольным животным вводили соответствующий перенос нормальной крови в гликоколе („лжетушитель"). Количество инъекций и порция вводимого тушителя несколько варьировали в различных сериях опытов; чаще всего ежедневно (в течение 6 дней) инъецировали 1 $см^3$ тушителя (под кожу спины), в других случаях

порция тушителя была равна 0,5 см³ и инъекции производились в течение 12 дней.

Одновременно с роговицей для изучения Либеркюновых крипт фиксировали участки двенадцатиперстной кишки, непосредственно прилегающие к привратнику желудка.

Изменение числа митозов при систематическом введении тушителя. При указанных выше условиях опыта отмечено было влияние тушителя, выразившееся в резком уменьшении числа митозов в эпителии роговицы животных, получавших тушитель по сравнению с числом митозов в эпителии роговицы контрольных животных. Ни разу, однако, не удавалось отметить полного исчезновения митозов, которого можно было бы ждать теоретически в условиях систематического введения тушителя (табл. 13).

Таблица 13

**Влияние систематического введения тушителя на количество митозов в эпителии роговицы глаза белой мыши**

| Число митозов в эпителии роговицы | | Число митозов в эпителии роговицы | |
|---|---|---|---|
| при введении тушителя | у контрольных животных | при введении тушителя | у контрольных животных |
| 26 | 455 | 250 | 615 |
| 31 | 501 | 189 | 859 |
| 16 | 743 | 240 | 1630 |
| 59 | [1] | 226 | [1] |
| 53 | [1] | | |

Очень важно то обстоятельство, что действие тушителя оказывается, повидимому, избирательным и воздействие этого вещества обнаруживается специально на митозах в эпителии роговицы, так как в другом исследованном очаге митозов—Либеркюновых криптах кишечника—не обнаружено какого-либо изменения числа митозов при длительном введении тушителя.

Мы остановимся в дальнейшем на возможном объяснении этой странной на первый взгляд разницы в результатах.

Удлинение срока введения тушителя, которое, казалось бы, должно усилить воздействие этого вещества на биологические объекты, на самом деле сопровождалось ослаблением эффекта.

При ежедневном введении 1 см³ тушителя через 12 дней обнаруживается полное отсутствие эффекта, т. е. количество митозов в эпителии роговицы при введении тушителя равно количеству митозов в контроле (табл. 14).

[1] Контроль отсутствует.

Таблица 14

| Количество митозов в роговице | |
|---|---|
| при введении тушителя | при введении аминокислоты |
| 730 | 755 |
| 339 | 906 |
| 840 | — |

Таким образом возникло представление о том, что организм мыши привыкает к воздействию тушителя, что вещество это каким-то образом теряет свою способность оказывать влияние на биологические объекты.

Данные, полученные в длительном опыте на мышах, оказались очень близкими, если не полностью идентичными, полученным при некоторых модификациях работы с дрожжевой культурой (см. выше, стр.27—28); к этому объекту мы и должны возвратиться при анализе своеобразного явления „привыкания".

## ГЛАВА VII

## ИММУНИТЕТ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ К ДЕЙСТВИЮ ТУШИТЕЛЯ

Выше было уже указано, что при добавлении тушителя к жидкой дрожжевой культуре тормозящее действие этого вещества оказывается временным, и уже через 1 час после введения можно обнаружить возобновление размножения дрожжевых клеток. При этом выяснилось чрезвычайно важное и интересное обстоятельство: повторное введение тушителя в культуру оказывается уже безрезультатным и размножение клеток продолжается без всяких нарушений.

При попытках проанализировать сущность этого явления естественно было прежде всего предположить, что тушитель „загрязнен" примесями сопутствующих ему ферментов, способных размножаться в подходящих средах (в данном случае—в сусле дрожжевой культуры).

Можно было бы предполагать, что присутствие этих ферментов, несущих одинаковый с тушителем заряд и иммунных к его действию, может при их воздействии на субстрат явиться причиной восстановления излучения, которое и поддерживает необходимый для размножения клеток митогенетический режим культуры.

Действительно, оказалось, что некоторое количество ферментов сопровождает в этих случаях полученный обыч-

ным путем тушитель. Для того чтобы очистить тушитель от ферментов, можно было воспользоваться способностью тушителя оседать на кристаллах хлористого натрия. Для очистки тушителя от ферментов применена была двойная кристаллизация связанного с ним хлористого натрия. Опыт проводился следующим образом. После диализа тушителя (в 0,5% растворе гликокола) к раствору добавляли хлористый натрий и смесь подвергали высушиванию. Наиболее крупные из образовавшихся при этом кристаллов собирали, растворяли в небольшом количестве воды и снова подвергали высушиванию. Так как способностью оседать на кристаллах обладает избирательно только тушитель, а ферменты остаются в среде, то можно было надеяться, что после повторной кристаллизации очистка окажется радикальной.

Действительно, опыт показал, что даже после ряда обогащающих переносов в гликоколе невозможно обнаружить следы фермента. Однако и после добавления такого очищенного от ферментов тушителя размножение дрожжевой культуры возобновляется спустя 45 минут—1 час после воздействия и не может быть остановлено повторным добавлением такого очищенного тушителя. Пришлось притти к заключению, что в дрожжевой культуре возникает какое-то вещество, инактивирующее тушитель и создающее условия своеобразного иммунитета. При этом естественно было связать только что отмеченные факты с проблемой антитушителя.

## Состояние вопроса об антитушителе

Первые данные об антитушителе получены в нашей лаборатории в 1937—1938 гг., т. е. в период открытия тушителя. А. и Л. Гурвич установили, что введение раковой крови или выделенного из нее тушителя в организм здоровой мыши приводит к прекращению излучения крови животного приблизительно на 4 суток; затем излучение восстанавливается. Тот факт, что после введения в организм ничтожного количества тушителя (1 $см^3$) он в течение нескольких суток сохраняет свои свойства, совместим только с представлением об аутокатализе этого вещества в крови (см. выше, стр. 17). Поэтому прекращение действия тушителя через несколько суток трудно свести, например, к его трате. Наиболее правдоподобным является предположение, что пребывание тушителя в крови вызывает появление какого-то защитного вещества, парализующего тушитель по принципу действия антитела („антитушителя").

Действительно, при анализе крови животного с восстановленным после действия тушителя излучением крови обнаружено было наличие вещества, способного и за пре-

делами данного организма парализовать действие тушителя Опыты при этом ставились в двух модификациях: in vitro и in vivo.

В первом случае к какому-либо заранее проверенному источнику излучения (облученный гликокол, гемолизированная кровь с добавлением глюкозы, бродящая дрожжевая культура на жидкой питательной среде и др.) добавляют одновременно или последовательно тушитель и кровь, испытываемую на наличие антитушителя, причем констатируется отсутствие действия тушителя, т. е. сохранение излучения источника.

Во второй модификации опытов антитушитель вводился мыши с раковой опухолью, причем уже через 20—30 минут излучение крови животного восстанавливалось и сохранялось в течение нескольких суток.

Эти относительно давно полученные данные естественно было проверить в новых условиях при изучении „привыкания" биологического объекта к действию тушителя. Оказалось, что и в этом случае имеет место появление антитушителя.

Уже на первом же объекте — жидкой дрожжевой культуре, утратившей способность отвечать на повторное добавление тушителя прекращением излучения, — было показано, что в ней появился антитушитель. Добавление к обычному источнику излучения такой культуры вместе с тушителем снимает действие последнего, что можно видеть из табл. 15.

Таблица 15

| Излучение гликокола | Излучение гликокола с тушителем | Излучение гликокола с добавлением „иммунизированной" культуры |
|---|---|---|
| эффекты (в %) | | |
| 74 | 5 | 22 |
| 55 | —4 | 69 |

Все только что сказанное заставляло по-новому подойти к анализу указанных выше (стр. 43—44) результатов—снижению тормозящего действия на митозы в эпителии роговицы глаза при повторных инъекциях тушителя. Естественно было при этом поставить вопрос о том, сохраняется ли тушитель при таком способе работы в течение продолжительного времени в крови подопытных животных. Оказалось, что тушитель при таком систематическом введении не может быть обнаружен в крови, причем его исчезновение (во

всяком случае, момент исчезновения) находится в прямой зависимости от количества инъекций этого вещества. После 1—2 инъекций тушение обнаруживается в крови мышей в течение относительно продолжительного времени (4—5 суток, иногда и более); после большего числа инъекций тушение в крови отсутствует, и потому непосредственная причина выпадения влияния на клеточные деления становится ясной.

Дальнейший анализ показал, что прямая причина отсутствия тушения в случаях „привыкания" организма к его действию тоже заключается в появлении антитушителя.

Полученные результаты иллюстрируются табл. 16.

Таблица 16

**Наличие антитушителя в иммунной к тушителю крови**

| Излучающий гликокол + тушитель + + перенос „иммунизированной" крови (антитушитель) | Излучающий гликокол + тушитель + перенос нормальной крови |
|---|---|
| эффекты (в %) | |
| 22 | 0,9 |
| 25 | 4 |
| 30 | 2 |
| 23 | — |

На основании только что сообщенных данных можно высказать некоторые предположения о причинах отсутствия влияния тушителя на митозы в эпителии Либеркюновых крипт. Возможно, что отсутствие эффекта связано в этом случае с очень быстрым возникновением в этих участках организма (может быть, в связи с физиологическими особенностями пищеварительного тракта) антитушителя, который делает невозможным влияние тушителя на клеточные деления в этом органе.

Возникновение антитушителя как ответ на систематическое введение тушителя ставит пределы исследованиям относительно влияния этого вещества на биологические объекты. В частности, маловероятным представляется возможность получить путем воздействия тушителя длительно лишенный излучения и „безмитозный" организм. Вместе с тем необходимо отметить значительное сходство наблюдавшихся нами явлений с возникновением антител, что представляет несомненный интерес и заслуживает дальнейшего исследования.

Специальный интерес вызывает вопрос о том, какова при наличии антитушителя дальнейшая судьба находящегося в объекте т у ш и т е л я. Имеющиеся данные позволяют считать, что тушитель остается неповрежденным и, будучи освобожден от тормозящего действия антитушителя, вновь приобретает способнось тушить излучение.

Так, после суточного стояния in vitro связь тушителя и антитушителя нарушается и каждое из этих веществ может быть обнаружено в отдельности.

Далее, при катафорезе смеси тушителя и антитушителя первый обнаруживается в анодной фракции именно по его наиболее характерному свойству — тушению излучения обычных источников. Невыясненным остается вопрос о том, в каком состоянии находится тушитель при длительном взаимодействии с антитушителем, например, в „иммунном" организме.

В частности, важно было бы установить, сохраняет ли в этих условиях тушитель свою способность к дальнейшему развитию путем аутокатализа.

Интересным также является вопрос о том, насколько длительно сохраняется в организме мыши антитушитель в тех случаях, когда продукция его не поддерживается продолжающимися инъекциями тушителя. Систематическое исследование таких мышей показало, что наличие антитушителя не является стойким, длительно сохраняющимся, свойством таких животных. Уже через 7 — 10 суток после прекращения инъекций антитушитель из крови исчезает. Данные эти подтверждаются также и упоминающимися ниже результатами исследования молодых мышей, отсаженных от кормилиц, содержащих в крови антитушитель. Прекращение кормления через несколько суток приводит к исчезновению антитушителя. Таким образом, вещество это имеется в крови только тогда, когда оно систематически восстанавливается (при введении тушителя или при поступлении антитушителя в организм с молоком).

## Свойства антитушителя

Специальные опыты позволили составить некоторое представление о свойствах антитушителя, получаемого из крови мышей при систематическом введении им тушителя.

Техника такова: белым мышам под кожу вводится систематически (каждые 4—6 дней) 1 см$^3$ второго переноса тушителя в гликоколе. После 2—3 инъекций в крови обнаруживается антитушитель, который при продолжении инъекций сохраняется в течение неопределенно долгого времени (предельный прослеженный нами срок — несколько месяцев).

Для практического получения антитушителя у подопытного животного извлекается из хвостовой вены кровь на фильтровальную бумагу и гемолизируется. Второй перенос такой крови в 0,5% растворе гликокола

можно считать в достаточной степени очищенным от посторонних примесей и он является обычным объектом работы.

Добавление такого переноса антитушителя ко второму переносу активного тушителя в отношении 1:2 снимает действие последнего, т. е. при добавлении такой смеси к источнику (облученный гликокол) излучение полностью сохраняется; контролем служит исчезновение излучения при добавлении тушителя.

При изучении свойств антитушителя прежде всего следовало выяснить, насколько стойким окажется его действие при разбавлении.

Выяснилось, что антитушитель еще обнаруживает свое действие при разведении в 10 000 раз. Вместе с тем при более высоких разведениях (испытывался девятый перенос, т. е. разведение в степени $10^{-9}$) антитушитель отсутствовал. Таким образом, речь идет, в противоположность тушителю, не о способности к самовоспроизведению путем аутокатализа, а об относительно высокой исходной концентрации действующего начала[1].

Анализ показывает ряд отличий антитушителя от тушителя. Прежде всего, насколько можно судить по предварительным данным, антитушитель обладает относительно малой молекулой, по крайней мере, по сравнению с таким высокомолекулярным телом, как тушитель. Так, нагревание до 80° в течение нескольких минут или кратковременное кипячение не приводит к инактивации этого вещества.

В некоторых отношениях антитушитель приближается по своим свойствам к тушителю. Так, аналогично последнему он обладает способностью оседать на кристаллы хлористого натрия. Аналогично тушителю он несет электрический заряд, но, как и следовало ожидать, противоположный заряду тушителя, при катафорезе (сила тока 30—40 mA, продолжительность 2—2½ часа) антитушитель обнаруживается в катодной фракции исследуемой жидкости.

Антитушитель оказывает свое тормозящее действие также и на гидролизированный тушитель[2].

Специального упоминания заслуживает следующее чрезвычайно любопытное обстоятельство: антитушитель обнаружен в крови мышей, родившихся от родителей, имевших антитушитель, хотя сами исследуемые молодые животные не подвергались воздействию тушителя. Явление это наблю-

---

[1] Неспособность антитушителя к аутокатализу подтверждается еще и тем обстоятельством, что при введении в организм мыши вещество это сохраняется только в течение непродолжительного времени (исчезает на следующие сутки после инъекции).

[2] Интересно, что при введении в организм гидролизированного тушителя кровь животного не приобретает способности к тушению излучения, очевидно, в силу неспособности такого тушителя к размножению и разбавления введенной порции этого вещества в организме. Вместе с тем повторное введение гидролизированного тушителя приводит к появлению в крови нормально действующего антитушителя.

дается у мышей второго поколения различного возраста (от только что родившихся до $1^{1}/_{2}$—2-месячных). Контрольные опыты, поставленные с молодыми мышами различного возраста (от новорожденных), не обнаружили наличия в крови этих животных антитушителя; следовательно, присутствие антитушителя не может быть объяснено лишь специальными свойствами крови очень молодых животных.

Это иллюстрируется табл. 17.

Таблица 17

| I. Излучение гликокола + тушитель + кровь молодых мышей (родители имели в крови антитушитель) | Излучение гликокола + тушитель | Возраст мыши второго поколения |
|---|---|---|
| эффекты (в %) | | |
| 25 | —10 | 1 день |
| 40 | 8 | 1 „ |
| 44 | — | 1 „ |
| 62 | 15 | 2 дня |
| 70 | — | 2 „ |
| 52 | 3 | 2 „ |
| 44 | 0 | 3 дня |
| 51 | —7 | 7 дней |
| 36 | —2 | 14 „ |
| 42 | 0 | 40 „ |
| 38 | —5 | 57 „ |

| II. Излучение гликокола + тушитель + кровь нормальной молодой мыши | Возраст мыши |
|---|---|
| —10 | 7 дней |
| — 2 | 7 „ |
| 8 | 15 „ |
| —14 | 1 день |
| — 9 | 1 „ |
| — 9 | Взрослая мышь |

Только что приведенные данные показывают, что речь идет о достаточно стойком явлении, которое присуще не только новорожденным мышам; оно сохраняется в течение долгого времени и может быть обнаружено у двухмесячных, т.е. почти взрослых, животных.

Естественно возник вопрос о механизме передачи антитушителя животными, у которых это вещество искусственно вызвано.

A priori речь могла итти о двух возможностях — либо о прямой наследственной передаче, либо о передаче антитушителя второму поколению с молоком матери, как это, например, установлено для некоторых вызывающих рак веществ (так называемый „фактор молока").

Результаты поставленных для разрешения этой дилеммы опытов на мышах могут быть кратко сформулированы следующим образом.

1. Антитушитель, появившийся в крови самца, оплодотворившего нормальную самку, не передается потомству.

2. У детенышей, родившихся от имевшей антитушитель самки, это вещество не обнаружено.

3. Антитушитель обнаруживается у молодых мышей, происходящих от самца, имевшего антитушитель, или от нормальных родителей, через 2 суток после того как они подсаживаются для кормления к самке, имеющей в крови антитушитель.

4. Через несколько суток после изоляции этих мышей от кормилиц антитушитель в крови исчезает.

Эти данные делают единственно правдоподобным предположение, что антитушитель содержится в молоке матери, а не передается по наследству.

Ряд возникающих в связи с этими опытами вопросов, в частности, о свойствах содержащегося в молоке антитушителя, о его взаимоотношениях с антитушителем крови и т.д., еще ждет своего разрешения.

## Механизм действия антитушителя

Наши данные в этой области носят пока совершенно предварительный характер; имеющийся небольшой материал получен методом селективного рассеяния (см. стр. 19)[1]. При исследовании селективного рассеяния антитушителя было обнаружено присутствие тех же линий, характерных для C=N и OH, которые присущи спектру селективного рассеяния тушителя. При анализе же селективного рассеяния смеси тушителя и антитушителя эти линии отсутствуют.

Предварительное объяснение этих фактов может заключаться в предположении, что при взаимодействии тушителя и антитушителя происходит соединение энантиоморфных групп этих веществ, что может привести к резкому изменению свойств, в частности, к потере способности излучать определенными флюорофорными группами данного вещества.

Необходимо указать, что вопрос о механизме действия антитушителя так же, впрочем, как и ряд других вопросов, связанных с природой этого вещества, требует дальнейшего исследования и находится в настоящее время в процессе исследования.

[1] О методе селективного спектрального анализа см. подробнее статью А. и Л. Гурвич „Селективное рассеяние ультрафиолета как метод анализа химических структур". Сборник работ по митогенезу и теории биологического поля, изд. АМН СССР, 1947.

4*

## Взаимоотношения тушителя и антитушителя в организме

Чрезвычайно интересным, заслуживающим детального изучения, но в настоящее время совершенно не выясненным является вопрос о взаимоотношениях тушителя и антитушителя в организме и о возможной роли последнего вещества в борьбе организма с развивающейся раковой опухолью.

Данные, касающиеся взаимодействия тушителя и антитушителя в организме, несколько противоречивы. В тех случаях, когда в организме имеется тушитель, возникающий в связи с наличием в организме опухоли или введением животному кусочков опухоли в физиологическом растворе, последующее введение антитушителя не уничтожает, по крайней мере в непродолжительном эксперименте, наличия тушителя. Эти данные, конечно, не предрешают вопроса о том, какое влияние на тушитель того или иного происхождения окажет систематическое введение антитушителя. Наоборот, предварительного введения антитушителя в организм оказывается достаточно для того, чтобы парализовать действие вводимого в организм в определенном виде тушителя.

При этом пользовались следующими методами получения тушителя для экспериментов.

1. Кусочки опухоли измельчали и кашицу, несомненно, содержавшую отдельные клетки, вводили в физиологическом растворе под кожу животному (белые мыши).

2. Отпрепарованные целиком, неповрежденные опухоли погружали на 30—40 минут в 1—2 см$^3$ физиологического раствора. Такой элюат, содержащий тушитель, также вводили под кожу животным.

3. Наконец, третьей формой вводимого в организм тушителя является перенос этого вещества в гликоколе. При введении предварительно „иммунизированному“ антитушителем животному (белая мышь) тушителя во второй и третьей модификациях обнаружить его в крови не удается; в противоположность этому введение кашицы приводит к появлению в крови тушителя, преодолевающего в этом случае иммунизирующее действие антитушителя.

Значение этих данных могло бы оказаться чрезвычайно большим, особенно если учесть, что тушитель, согласно нашим современным представлениям, является обязательным этапом канцеризации. Однако, если даже допустить, что вводимый извне антитушитель свяжет и парализует тушитель, нет оснований предполагать, что этим будет достигнута остановка или, тем более, прекращение развития опухоли. Связывание тушителя, являющегося продуктом происходящих в организме глубоких изменений обмена веществ клетки, не может устранить основную причину развиваю-

щегося процесса канцеризации. Однако независимо от этих сомнений принципиального характера имеются данные, показывающие, что иммунизирующее действие антитушителя может оказать влияние на некоторые свойства раковой опухоли.

Нужно указать, например, что в некоторых случаях спонтанно возникающей раковой опухоли, повидимому, в результате особых условий протекания этого процесса (например, медленное развитие опухоли) в организме возникает антитушитель, оказывающий, быть может, в свою очередь влияние на динамику канцеризации данного организма.

В этом смысле интерес представляют некоторые клинические случаи, встретившиеся в практике нашей лаборатории. В нескольких случаях медленно развивающегося скирра при применении наших обычных методов в крови не был найден тушитель. Однако при катафорезе в крови, взятой у этих больных, в анодной фракции был обнаружен тушитель, а в катодной — антитушитель. Отсутствие первого вещества при обычном митогенетическом анализе крови вызвано, повидимому, тем, что оно связано с вырабатываемым в самом организме антитушителем.

Присутствие в этих случаях антитушителя не является препятствием для дальнейшего роста раковой опухоли и гибели организма. Однако можно предполагать, что некоторые особенности эволюции опухоли могут находиться под влиянием антитушителя; прежде всего это относится к быстроте ее роста, а может быть и к некоторым другим свойствам. Как сказано было выше, весь вопрос о взаимоотношениях тушителя и антитушителя заслуживает дальнейшего исследования.

## ГЛАВА VIII

## ФЕНОМЕН ТУШЕНИЯ ПРИ ИНДУЦИРОВАННЫХ ОПУХОЛЯХ У ЖИВОТНЫХ

Изучение свойств и природы тушителя позволило в свое время А. Г. Гурвичу выставить положение, что тушитель есть продукт жизнедеятельности раковых клеток. Этот вывод, основанный на нескольких сотнях опытов, произведенных А. Г. Гурвичем и его учениками, вполне соответствовал клиническим наблюдениям над больными со злокачественными новообразованиями. Однако, когда приступили к изучению феномена при эрозиях шейки матки и других так называемых „предраковых“ состояниях, то получили противоречивые результаты, не укладывающиеся в теорию исключительного происхождения тушителя из раковых кле-

ток. Еще при первых исследованиях тушения митогенетического излучения крови мы столкнулись с необъяснимым фактом стойкого нахождения тушителя в крови при эрозиях шейки матки, причем неоднократное гистологическое исследование кусочков, полученных путем биопсии, не обнаруживало признаков злокачественного роста. Длительное наблюдение за больными, в течение 2—3 лет, также подтверждало отсутствие у них злокачественных опухолей

Этот на первый взгляд парадоксальный факт привел нас еще в 1939 г. к предположению, что тушитель не только является признаком нахождения в организме малигнизированных клеток, но, повидимому, предшествует их появлению.

Вполне естественно было допустить, что нарушения клеточного обмена, биохимические изменения, предшествующие превращению их в злокачественные, могут сказаться в виде появления ферментоподобного тела — тушителя.

Совершенно ясно, что опыты с перевиваемыми опухолями, где мы вносим в организм живого уже готовые раковые клетки, для этой цели не годились. Поэтому нами было предпринято изучение феномена появления тушителя у мышей при индуцировании у них злокачественных опухолей канцерогенными веществами, т. е. в самом процессе малигнизации.

В качестве канцерогенных агентов нами были использованы для подкожной инъекции: 1) 0,5% раствор 9:10-диметил-1:2-дибензантрацена в подсолнечном масле; 2) 0,5% раствор 1:2:5:6-дибензантрацена в подсолнечном масле; 3) 0,5% раствор бензпирена в подсолнечном масле. В качестве контроля к этой группе опытов служило подсолнечное масло

Для накожного же применения: 1) 0,1% раствор 9:10-диметил-1:2-дибензантрацена в бензоле и 2) 0,05% раствор того же вещества в бензоле. В качестве контроля при накожном применении использован чистый бензол.

Выбор канцерогенного вещества обусловливался желанием иметь в своем распоряжении агенты различной канцерогенной силы. Так, при подкожном применении (однократно 2 мг 9:10-диметил-1:2-дибензантрацена) выход опухолей достигает 80—100%, в то время как введение 1:2:5:6-дибензантрацена (5 мг в два приема) дает всего 30—40% положительных результатов.

Для контроля взяты растворители канцерогенных веществ — подсолнечное масло при подкожной инъекции и бензол при нанесении на поверхность тела. Считаем не лишним напомнить, что характер избранных нами канцерогенных веществ не оказывает влияния на морфологическое строение опухоли. Так, например, одно и то же вещество 9:10-диметил-1:2-дибензантрацен при нанесении на кожу дает начало развитию эпителиальной опухоли — рака; при подкожном же его применении развивается соединительнотканная опухоль — саркома. Характер опухоли в данном случае зависит от места приложения канцерогенного, бластомогенного агента; если это эпителиальная ткань, то развивается рак, если же соединительная ткань, то развивается саркома.

Опыты производились на 220 белых мышах. Все они были разделены на 9 групп, из которых первые три были контрольные, а остальные шесть — подопытные.

I группа — 20 мышей, которые никаким процедурам не подвергались. В те же сроки, что и у подопытных, у них брали из хвостовой вены кровь и исследовали на присутствие тушителя.

II группа — 20 мышей; однократно введено под кожу 0,2 см³ подсолнечного масла; систематически в те же сроки, что у подопытных, исследование крови.

III группа — 20 мышей; кожу смазывали чистым бензолом через день в течение 2 месяцев; исследование крови.

IV группа — 40 белых мышей; однократно вводилось каждой мыши под кожу по 2 мг 9:10-диметил-1:2-дибензантрацена (0,4 см³ 0,5% раствора в подсолнечном масле).

V группа — 30 белых мышей; введено под кожу по 5 мг 1:2:5:6-дибензантрацена в два приема (по 0,5 см³ 0,5% раствора 2 раза с промежутками по 10 дней).

VI группа — 20 белых мышей; введено под кожу 2 мг бензпирена (по 0,2 см³ 0,5% раствора 2 раза с перерывом в 10 дней).

VII группа — 30 белых мышей; наносили на кожу стеклянной палочкой 0,1% раствор 9:10-диметил-1:2-дибензантрацена в бензоле через день вплоть до появления опухоли.

VIII группа — 20 белых мышей; нанесено то же вещество и в те же сроки до появления первых признаков папиллом.

IX группа — 20 белых мышей; нанесен тем же способом 0,1% раствор 9:10-диметил-1:2-дибензантрацена в бензоле до появления папиллом.

Исследование крови во всех случаях производилось в одни и те же сроки: до опыта, через 3 часа после инъекции или нанесения канцерогенного вещества на поверхность тела, через 1 сутки, через 3, 5, 10, 20 суток и далее по 1 разу в месяц до конца эксперимента.

За время эксперимента 119 мышей погибли от посторонних причин (истощение, паратиф, сепсис и т. д.) и к концу опыта осталась всего 101 мышь. В I группе осталось в живых к концу исследования 9 мышей, во II—10, в III—7, в IV—16, в V—15, в VI—12, в VII—10, в VIII—12, в IX—10.

На основании результатов, полученных только у этих животных, мы сделали некоторые выводы.

Результаты представлены в табл. 18.

В первых трех контрольных сериях в течение 9 месяцев наблюдения феномен тушения не был обнаружен ни в одном случае. В четвертой серии (40 мышей) после инъекции канцерогенного вещества на месте инъекции образовались олеомы, которые у 12 мышей рассосались в конце первого месяца после введения, у всех же остальных—в течение второго. На 37-й день после начала эксперимента у 2 мышей при исследовании в крови найден тушитель митогенетического излучения; на 45-й день феномен тушения стал положительным еще у 6 животных. Наконец, на 57-й день тушитель обнаружен у всех остальных мышей, оставшихся в живых. Таким образом, к исходу второго месяца у всех мышей IV группы имелся в крови тушитель. При этом повторные исследования крови, производимые раз в месяц до окончания эксперимента, неизменно давали один и тот же результат: раз появившись, тушитель продолжал стойко держаться в крови подопытных животных. Всего осталось в живых к концу опыта 16 мышей. На 120-й день после введения канцерогенного вещества у 2 мышей на этом месте появились опухоли в виде плотных маленьких горошинок, которые постепенно увеличивались и достигли к 155-му дню величины крупного боба. На 201-й день животные были убиты. Гистологическое исследование обнаружило саркому, типичную для 9:10-диметил-1:2-дибензантрацена при подкожном его применении.

| Сроки исследования крови | IV группа | | | Клинические явления после введения под кожу 2 мг 9:10-диметил-1:2-дибензантрацена | V группа | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | число мышей | туши-тель | | | число мышей | туши-тель | |
| | | + | — | | | + | — |
| До опыта | 40 | — | 40 | Все мыши здоровы | 30 | — | 30 |
| Через 20 суток | 40 | — | 40 | То же | 29 | — | 29 |
| „ 1 месяц | 28 | — | 28 | 12 мышей погибли от паратифа | 27 | 6 | 21 |
| „ 2 месяца | 19 | 19 | — | Еще 9 мышей погибли от той же причины | 25 | 10 | 15 |
| „ 3 месяца | 19 | 19 | | Мыши здоровы | 24 | 10 | 14 |
| „ 4 месяца | 16 | 16 | — | У 2 мышей на месте инъекции небольшое уплотнение, величиной с горошину (120-й день) | 17 | 10 | 7 |
| „ 5 месяцев | 16 | 16 | — | Еще у 4 мышей появилась опухоль на 143-й и на 149-й день | 17 | 10 | 7 |
| „ 6 месяцев | 16 | 16 | — | Еще у 6 мышей появились опухоли: у 3 мышей на 163 — 164-й день, у 3—на 169—172-й день и у одной—на 179-й день | 15 | 9 | 6 |
| „ 7 месяцев | 16 | 16 | — | Еще у 4 мышей появились опухоли (у 2 мышей на 190 — 193-й день, у одной на 191-й день и у одной на 198-й день) | 15 | 9 | 6 |
| „ 8 месяцев | — | — | — | Все мыши убиты. Опухоли достигли величины от небольшой горошины до размера боба | 15 | 9 | 6 |

Таблица 18

**применении канцерогенных веществ**

| Клинические явления после введения под кожу 5 мг 1:2:5:6-дибензантрацена в два приема | VI группа | | | Клинические явления после введения под кожу 2 мг бензпирена |
|---|---|---|---|---|
| | число мышей | тушитель | | |
| | | + | — | |
| Все мыши здоровы | 20 | — | 20 | Все мыши здоровы |
| Мыши здоровы | 14 | — | 14 | 6 мышей погибли от паратифа |
| 2 мыши погибли от истощения | 14 | 10 | 4 | Все мыши здоровы |
| Еще 2 мыши погибли от паратифа | 12 | 10 | 2 | 2 мыши погибли от истощения |
| Еще одна мышь погибла от паратифа | 12 | 10 | 2 | Все мыши здоровы |
| 4 мыши погибли от паратифа и 3 от истощения | 12 | 10 | 2 | » |
| Все мыши здоровы | 12 | 10 | 2 | У 4 мышей с положительным феноменом тушения появились опухоли (у одной на 143-й день, у 3 мышей на 146 — 149-й день) |
| 2 мыши погибли от истощения | 12 | 10 | 2 | Появились опухоли еще у 3 мышей (у одной на 168-й, у двух на 176-й день) |
| У 9 мышей с феноменом тушения (+) появились опухоли (у 3 мышей на 191—196-й день, у 4—на 210—215-й день и у 2 мышей на 221—222-й день) | 12 | 10 | 2 | Еще у одной мыши появилась опухоль на 192-й день. У 2 мышей с феноменом тушения опухоли нет, как и у 2 мышей с отрицательным феноменом тушения. |
| У остальных мышей опухолей нет. Все мыши убиты. | 12 | 10 | 2 | Все мыши убиты |

Таким образом, в условиях применения канцерогенного вещества тушитель появляется в крови животного за 70—150 дней до развития опухоли, когда еще не только нет никаких клинических признаков ее, но, как следует из опытов Ларионова, и морфологическое исследование не дает указаний на начало малигнизации, обнаруживаемое впервые в конце третьего месяца после введения канцерогенного агента.

Применение 1:2:5:6-дибензантрацена (V группа) дало еще более интересные результаты. Из 30 мышей к концу эксперимента осталось в живых 15. На 32-й день после инъекции этого вещества у 6 животных феномен тушения из отрицательного превратился в положительный. На 49-й день тот же результат получен при исследовании крови еще у 2 мышей, на 53-й день еще у 3 мышей, по истечении же 2 месяцев тушитель в крови обнаружен у 10 мышей (одна из них погибла в процессе опыта). Как и в IV группе тушитель, раз появившись в крови, продолжал оставаться до конца эксперимента. У 7 мышей (одна из них погибла от посторонней причины) тушителя не было, несмотря на одинаковые условия опыта. В дальнейшем у всех животных, у которых в крови имелся тушитель, развились злокачественные опухоли (саркома). Характер опухолей подтвержден гистологически. Появление первых признаков опухоли относится к 191—196-му дню (3 мыши), к 210—215-му (4 мыши) и к 222-му дню после применения канцерогенного вещества (2 мыши).

Наблюдения над V группой животных не только позволяют сделать вывод о раннем появлении тушителя в крови задолго до образования опухоли, но и связать между собой оба эти явления. Там, где нет тушителя, результат индуцирования опухоли оказывается отрицательным.

Эти же выводы подтверждает VI серия опытов с применением бензпирена. У 8 мышей, у которых на 40—49-й день установлен явно положительный феномен тушения в крови, в дальнейшем развились злокачественные опухоли, в то время как 2 мыши, свободные от тушителя, оставались через 7 месяцев после введения канцерогенного вещества под кожу совершенно здоровыми, без признаков опухоли. Необходимо отметить, что также не образовалось опухолей у 2 мышей с тушителем в крови. Возможно, что в дальнейшем и у этих животных развились бы злокачественные опухоли.

Еще более яркую картину дали исследования феномена тушения при нанесении канцерогенного вещества на кожу. Результаты этих опытов представлены в табл. 19.

С 16-го дня от начала смазывания на коже животных стали появляться полысения на месте нанесения канцерогенного вещества. К 38-му дню полысение наблюдалось у всех оставшихся в живых мышей: на 16-й день—у 2, на 18-й—еще у 4, на 20-й—еще у 1, на 29-й—еще у 9, на 36-й—еще у 6 и на 38-й—еще у 2. На 56-й и 59-й дни у 6 мышей на месте смазывания образовался струп. Сделана биопсия. Кусочки подверглись гистологическому исследованию, которое не обнаружило никаких признаков, специфических для процесса малигнизации. Произведенное в это время исследование крови обнаружило у 4 мышей присутствие тушителя. У двух остальных тушитель появился лишь через 8 дней после образования струпа. На место биопсии наложены шелковые швы, и мыши подвергались дальнейшему эксперименту. На 63—72-й дни и у остальных 12 мышей образовался струп. Появление тушителя или совпадало с развитием струпа, или следовало за ним через 5—9 дней.

На 97-й день у 2 мышей на месте смазывания появились мелкие папилломы. Также произведена биопсия. Гистологическое исследование

Таблица 19

**Феномен тушения при нанесении канцерогенного вещества на кожу мыши**

| Сроки исследования крови | VII группа: всего случаев | феномен тушения: + | феномен тушения: − | Клинические явления при нанесении через день на кожу животному 0,1% раствора 9:10-диметил-1:2-дибензантрацена |
|---|---|---|---|---|
| До опыта | 30 | — | 30 | |
| Через 3 часа | 30 | — | 30 | Все мыши здоровы |
| „ 1 месяц | 24 | — | 24 | |
| „ 2 месяца (10 мышей погибли) | 14 | 4 | 10 | У 6 мышей (из них у 4 с положительным феноменом тушения) на месте смазывания образовался струп |
| Через 3 месяца | 14 | 14 | — | У 2 мышей появились папилломы, у всех остальных струп |
| „ 5 месяцев | 14 | 14 | — | У 1 мыши раковое изъязвление (убита). У остальных папилломы |
| „ 6 месяцев | 13 | 13 | — | У 4 мышей раковое изъязвление (убиты). У остальных папилломы |
| „ 7 месяцев | 9 | 9 | — | Еще у 2 мышей раковые изъязвления (убиты). 2 мыши погибли от истощения |
| „ 8 месяцев | 5 | 5 | — | Еще у 3 мышей раковое изъязвление (убиты). 2 мыши погибли от истощения |

обнаружило типичную для папилломы картину, уже неоднократно описанную при вызывании опухолей канцерогенными веществами.

У всех 14 мышей, оставшихся в живых, папилломы развились не позднее 119 дней: у 2 мышей—на 97-й день, у 7 мышей—на 102-й, у 3 мышей—на 106-й и у 2 мышей—на 119-й.

Тушитель и в этой серии, раз появившись, стойко удерживался в крови животных.

На 148-й день у одной мыши на месте приложения канцерогенного агента появилось изъязвление. Мышь убита. Микроскопическое исследование кусочка обнаружило типичную картину раковых разрастаний.

На 181-й и 194-й дни такие же изъязвления отмечены еще у 4 мышей. Все мыши убиты. Гистологическое исследование изъязвлений дало аналогичную картину.

Наконец, на 191—207-й дни рак образовался еще у 5 мышей. Остальные 4 мыши погибли от истощения до перехода папиллом в рак.

Таким образом, из 30 животных у 10 удалось получить рак. До появления полысения было произведено от 8 до 18 смазываний; до образования струпа—от 28 до 35; до развития папиллом—от 45 до 56; наконец, для получения раковых изъязвлений потребовалось от 71 до 83 смазываний. Вероятно, рак образовался бы и при меньшем числе смазываний.

Примечание.

Новейшие, еще незаконченные исследования Малеевой проливают некоторый свет на ранние процессы формирования тушителя в ходе малигнизации. При подкожном введении канцерогенного вещества в виде олеомы, уже через несколько дней при исследовании печени методом т. н. селективного рассеяния ультрафиолета, обнаруживается значительная энолизация клеток печени и несколько позже и селезенки (но не других исследованных органов). Так как, на основании предыдущих данных белки под влиянием облучения переходят в энольную форму и этим самым приобретают свойства тушителя, естественно было предположить, что энолизация белков печеночных клеток равноценна формированию в них тушителя, который, однако, по наблюдениям Песоченского появляется в крови лишь по прошествии нескольких недель по введении канцерогенного вещества.

Можно поэтому остановиться на одном из двух предположений: наблюдаемая в печени энолизация неравнозначна формированию тушителя, или образовавшийся в печени тушитель довольно долго задерживается в клетках печени и поступает лишь сравнительно поздно в кровяное русло.

Предварительные данные Малеевой дают некоторый ответ на этот вопрос. При соответственном осторожном гидролизе белков печени, не затрагивающем одновременно пептидов, из печеночной кашицы освобождается тушитель. Наоборот, при обработке кашицы печени пептидазами (не гидролизирующими белков) тушитель исчезает. Можно поэтому предположительно принять, что тушитель действительно формируется в печени уже очень рано (в первые же дни введения канцерогенного вещества), но как-то связан с белками печеночных клеток. Исследования эти, как мы уже указали, еще не закончены.

Тушитель появляется приблизительно после 28—30 смазываний в период образования струпа или вслед за ними, но задолго (за 3—4 недели) до развития папилломы и за 3—4 месяца до момента перехода папилломы в рак (см. примеч.). И здесь, следовательно, феномен тушения является одним из самых ранних признаков или, вернее, этапов развития злокачественных опухолей в условиях эксперимента. Вместе с тем, как показывают результаты, полученные в V—VI сериях, мы вправе считать феномен тушения признаком не только самым ранним, но и характерным для совершающихся в тканях животного процессах малигнизации. Длительное отсутствие тушителя в крови при индуцировании опухоли канцерогенными веществами говорит об отсутствии развития у животного злокачественного новообразования.

Но можно ли сделать обратный вывод, что если появился феномен тушения, то образование опухоли неизбежно? Другими словами, свидетельствует ли появление тушителя о необратимости происшедших в клетках и тканях сдвигов на пути к раку? Или же при устранении канцерогенного агента и возросшей сопротивляемости организма тушитель должен исчезнуть из крови? Разрешить эти вопросы на основании изложенных опытов невозможно. Мы знаем, что если образуется опухоль, ей предшествует появление феномена тушения. Мы знаем дальше, что если тушителя нет, опухоль не развивается. Но мы ничего не

можем сказать относительно того, обязательно ли во всех случаях возникает опухоль, коль скоро в крови животного обнаружен тушитель. Между тем этот вопрос в клинике имеет едва ли не первостепенное значение. В самом деле, если мы обнаружили у человека тушитель митогенетического излучения, значит ли это, что имеющийся у него болезненный процесс должен неизбежно перейти в рак, поскольку по наследству, как мы указывали, тушитель не передается? Ответить на этот вопрос мы попытались постановкой специальных опытов.

Восьмая серия состояла из 20 белых мышей, которым, как в предыдущем опыте, на кожу наносили через день то же канцерогенное вещество—9:10-диметил-1:2-дибензантрацен (0,1% раствор в бензоле), с той разницей, что при первых признаках образования папиллом смазывание совсем прекращали. Результаты исследования представлены на табл. 20.

Таблица 20

**Феномен тушения при нанесении канцерогенного вещества на кожу животных**

| Сроки исследования крови | Всего случаев | Феномен тушения | | Клинические явления |
|---|---|---|---|---|
| | | + | — | |
| До опыта | 20 | — | 20 | Все мыши здоровы |
| Через 3 часа | 20 | — | 20 | То же |
| „ 1 сутки | 20 | — | 20 | „ |
| „ 3 суток | 20 | — | 20 | „ |
| „ 5 „ | 19 | — | 19 | 1 мышь погибла (гнойник в печени, сепсис) |
| „ 10 „ | 19 | — | 19 | У 4 мышей полысение на месте смазывания |
| „ 20 „ | 19 | — | 17 | Еще у 5 мышей полысение на месте смазывания |
| „ 1 месяц | 17 | — | 17 | У всех мышей держится полысение на месте смазывания |
| „ 2 месяца | 17 | 9 | 8 | У 11 мышей струп на месте смазывания |
| „ 3 „ | 17 | 17 | — | У 7 мышей папилломы (смазывание прекращено) |
| „ 4 „ | 17 | 17 | — | У остальных 10 мышей папилломы. Смазывание прекращено. У 4 из первых 7 мышей начала появляться новая шерсть на месте смазывания |
| „ 5 месяцев | 17 | 15 | 2 | Из первых 7 мышей у 3 папилломы исчезли. У остальных 4 продолжается нарастание шерсти. У 6 мышей из 10 также началось нарастание шерсти |
| „ 7 „ | 13 | 7 | 6 | Из первых 7 мышей—5 с нормальным ростом шерсти, папиллом нет<br>Из вторых 10 мышей у 2—рак, у 2—папилломы, у 6 — нормальный рост шерсти при отсутствии папиллом. |

Явления, наблюдавшиеся у животных, сводятся к следующему. Первые признаки полысения появились на 10-й день после начала смазывания у 4 мышей, на 12—18-й день еще у 5 и на 22—30-й день еще у 8.

Образование струпа относится к 53—63-му дню от начала эксперимента: на 53-й день у 11 мышей и на 68-й—еще у 3 мышей. Как и в предыдущей серии, первое появление тушителя относится ко времени появления струпа. На 87-й день появились папилломы у 7 мышей, на 96—111-й день у остальных. С момента появления папиллом смазывание прекращалось. Обратное развитие явлений наблюдалось у 11 мышей (из 17 оставшихся в живых): у 3 мышей папилломы исчезли на 70-й день после прекращения смазываний и у 8 мышей—через 96 дней. Параллельно с этим на месте облысения вырастала новая шерсть, что закончилось к 231-му дню. Мыши при осмотре оказывались совершенно нормальными. У двух из них феномен тушения стал отрицательным через 125 дней после того, как было прекращено нанесение канцерогенного вещества. У трех—через 161 день; у 3 мышей феномен тушения оставался положительным до конца опыта, несмотря на обратное развитие всех явлений. Четыре мыши до конца исследования остались носительницами папилломатозных разрастаний, частично исчезавших, частично вновь появлявшихся, при неизменно положительном феномене тушения. У 4 мышей прекращение смазывания не остановило процесса малигнизации и к 152—161-му дню уже можно было констатировать обычные канкрозные изъязвления и разрастания при постоянном нахождении в крови тушителя.

Из 9 мышей, которые после прекращения смазываний выздоровели, феномен тушения стал отрицательным через различные сроки только у 6, а три продолжали при многократном исследовании оставаться носительницами тушителя, несмотря на полное исчезновение всех болезненных проявлений. Правда, время наблюдения над ними измеряется приблизительно двумя месяцами, все же за этот срок в случае продолжающейся малигнизации можно было бы, повидимому, констатировать какие-нибудь изменения в месте приложения канцерогенного агента. Сознавая невозможность делать на основании этого скудного материала категорические выводы, мы все же полагаем правильным выставить следующее положение: тушитель появляется в крови животного в то время, когда процессы, происходящие в клетках, еще не достигли степени необратимости. При устранении канцерогенного агента, если имеет место полная реституция, тушитель в большинстве случаев через разные более или менее длительные промежутки времени исчезает.

К этому же заключению приводят результаты последней IX серии опытов на мышах. Все отличие ее от предыдущей заключается в применении более слабой концентрации того же канцерогенного вещества, а именно 0,01% раствора 9:10-диметил-1:2-дибензантрацена в бензоле (табл. 21).

Отличие от данных, полученных в VIII серии заключается: 1) в том, что ни в одном случае не удалось довести опыт до развития злокачественной опухоли, 2) папилломы появляются позже, но оказываются более стойкими, чем при пользовании более концентрирован-

Таблица 21

**Феномен тушения при накожном применении слабых концентраций канцерогенных веществ**

| Сроки исследования крови | Всего случаев | Феномен тушения | | Клинические явления |
|---|---|---|---|---|
| | | + | − | |
| До опыта | 20 | — | 20 | Все мыши здоровы |
| Через 3 часа | 20 | — | 20 | |
| „ 1 сутки | 20 | — | 20 | |
| „ 3 суток | 20 | — | 20 | |
| „ 6 „ | 20 | — | 20 | |
| „ 10 „ | 18 | — | 18 | 2 мыши погибли от сепсиса |
| „ 20 „ | 15 | — | 15 | 3 мыши погибли от паратифа |
| „ 1 месяц | 12 | — | 12 | Еще 3 мыши погибли от паратифа |
| „ 2 месяца | 11 | — | 11 | 1 мышь погибла от истощения. У 4 мышей полысение в области смазывания |
| „ 3 „ | 11 | 10 | 1 | У всех мышей полысение в области смазывания, у двух – струп |
| „ 4 „ | 11 | 10 | 1 | У 4 мышей в области смазывания мелкие папилломы. Смазывание у них прекращено |
| „ 5 месяцев | 11 | 10 | 1 | Еще у 2 мышей полысение (смазывание у них прекращено) и у 2 мышей, у которых имело место полысение, образовался струп. Исчезновения папиллом нет ни у одной мыши |
| „ 6 „ | 11 | 10 | 1 | Папилломы держатся у всех мышей, у 4 мышей полысение |
| „ 7 „ | 11 | 8 | 3 | У 4 мышей папилломы исчезли, у 2 держатся. Вновь появились папилломы еще у одной мыши. У 3 мышей папиллом нет. Перехода в рак нет |
| Через 8 месяцев | | | | Опыт прекращен |

ным раствором канцерогенного вещества, 3) струп получен у меньшего количества животных, 4) у 3 мышей даже и через 180 дней развитие папиллом отсутствовало. Феномен тушения здесь появился не на 50-й день после начала смазывания, а на 44-й. У одной мыши, у которой не образовалось папиллом до конца опыта, феномен тушения отсутствовал, несмотря на 89 смазываний. Из 4 мышей, у которых папилломы подверглись обратному развитию, две освободились от тушителя на 92—95-й день после прекращения приложения канцерогенного агента.

На основании вышеприведенных исследований мы пришли к следующим заключениям: в длительном процессе канцеризации клетки и ткани претерпевают в качестве подготовительных процессов длительные изменения физико-химических свойств, нарушения обмена задолго до появления первых морфологических явлений, совершающихся в организме. Эти физико-химические изменения могут быть обна-

ружены, по крайней мере в отношении появления феномена тушения, за несколько месяцев до развития опухоли, еще в той стадии, когда эти уклонения не достигли критического пункта, пока эти изменения не стали необратимыми. В случае прекращения действия канцерогенного агента в тот период, когда сопротивление организма еще не сломлено и „клетки выздоравливают“, феномен тушения в большинстве случаев исчезает. Можно сказать: где нет тушителя в крови, нет и малигнизации, но нельзя сказать, что где есть тушитель, там обязательно будет рак. Следует пока выразиться более осторожно: где есть тушитель в крови, клетки, может быть, и „не сошли окончательно с рельс“, но находятся на пути к раку и при продолжающемся действии малигнизирующего фактора дойдут до конечной стадии — до превращения в злокачественные.

Наблюдения, проводимые в клинике, натолкнули нас еще на один вопрос, который требовал экспериментального разрешения.

Исследуя кровь больных, подозрительных на рак тела матки, мы в некоторых случаях получили положительный феномен тушения при неспецифических гиперплазиях эндометрия, подтвержденных гистологическим исследованием соскоба и длительным наблюдением над больными в течение нескольких лет. Никаких признаков злокачественного новообразования при многократном исследовании больных мы обнаружить не могли. Между тем больные стойко оставались носителями тушителя. Большая часть таких гиперплазий имеет, как известно, гормональное происхождение, значительно реже — воспалительный характер.

Из обзора литературы известно, что длительные, в течение многих лет, наблюдения над такими больными позволили констатировать развитие у части из них аденокарциномы тела матки. Так, по материалу Майзеля на 200 случаев гиперплазий эндометрия матки прослежены отдаленные результаты у 53, из них через 7 лет обнаружен рак тела матки у 1 женщины и через $1^1/_2$ года — у 2, т. е. всего 3 случая на 53.

Эти данные клиники вполне согласуются с результатами исследований на животных. Кленицкий, Lacassagne (1933), Burns, Moskop и Loeb (1936), Taylor (1936), Mc Euen (1936), Fekete и Green (1936), длительно вводившие животным половые гормоны, получили в некотором проценте случаев злокачественные опухоли.

Из опытов на животных нам уже известно, что тушитель является характерным признаком при развитии злокачественных опухолей. Но не является ли он столь же ха-

рактерным, постоянным признаком воспалительных и гормональных разрастаний эпителия или признаком, присущим вообще всякой быстро растущей ткани, всем быстро размножающимся клеткам?

Наиболее энергичное, быстрое размножение клеток происходит в период внутриутробного развития плода. Поэтому мы остановили свой выбор на молодых человеческих плодах, получаемых при операции искусственного прерывания беременности. Плодики сразу после операции промывали в течение получаса в проточной воде, чтобы отмыть от крови матери. Затем смешивали с кварцевым песком, растирали в фарфоровой ступке, добавляли физиологический раствор, подвергали центрифугированию; полученная опалесцирующая жидкость подвергалась испытанию на присутствие в ней тушителя. Как видно из табл. 22, ни в одном случае феномен тушения обнаружен не был. Однозначные данные, полученные во всех 5 опытах, позволили не продолжать этого исследования в больших масштабах. Таким образом, феномен тушения не является признаком, характерным для любого быстрого роста тканей, быстрого размножения клеток вообще.

Таблица 22

**Исследование феномена тушения у человеческих эмбрионов**

| № п/п | Возраст эмбриона | Феномен тушения |
|---|---|---|
| 1 | 6 недель | Отсутствует |
| 2 | 7 „ | „ |
| 3 | 7 „ | „ |
| 4 | 8 „ | „ |
| 5 | 8 „ | „ |

Для решения вопроса, сопровождается ли воспалительное разрастание эпителия появлением феномена тушения, был применен метод, использованный Fischer-Wasels (1939), Гаршиным и другими, который состоит в подкожном введении в ухо кролику насыщенного раствора шарлахрота в подсолнечном масле. Как известно, при этом на почве воспалительной инфильтрации, развивающейся непосредственно под эпителием, появляются атипичные разрастания эпителия. Под микроскопом отчетливо видны деструктирующие, атипичные разрастания эпителия, узурирующие даже хрящ уха и продолжающиеся до тех пор, пока в воспаленной ткани под эпителием не появятся волокнистые структуры. С этого момента разрастание эпителия прекращается. Весь процесс занимает в среднем 10—12 дней.

Под опыт было взято 9 кроликов. Всем под кожу уха введено шприцем под давлением по 3—5 $см^3$ насыщенного раствора шарлахрота в подсолнечном масле. Ежедневно до конца опыта бралась кровь для исследования на присутствие тушителя. У кроликов № 5 и 18 ухо отрезано на 2-й день, у № 7 и 3— на 4-й, у № 8 и 11— на 6-й, у № 9—на 8-й и у № 4 и 6 —на 10-й день после введения шарлахрота. Полученные препараты фиксировались обычным способом.

Изучение микропрепаратов ясно показывает постепенное нарастание эпителиальных разрастаний, стихающее начиная с 3-го дня после начала опыта.

*Исследование крови не обнаружило тушителя ни в одном случае. Следовательно, и атипичным воспалительным разрастаниям эпителия, морфологически сходным с канкрозными, присутствие тушителя не свойственно.*

Наконец, для последней группы опытов, имевших целью выяснить, сопровождаются ли разрастания эпителия гормонального характера появлением феномена тушения, нами было использовано введение фолликулина мышам-самкам.

Эта группа состояла из 20 белых мышей-самок. Один раз в 10 дней им вводили под кожу (поочередно с обеих сторон над задними лапками) по 200 м. е. фолликулина (препарат Львовского филиала Украинского эндокринологического института). Всего было сделано по 7 инъекций, т. е. введено по 1400 м. е. фолликулина. Исследование крови на присутствие тушителя производилось также один раз в 10 дней. По окончании опыта все оставшиеся в живых мыши (12) убиты.

Под микроскопом при сравнении с картиной нормального эпителия матки обнаружены ясные гиперплазические разрастания.

Исследование крови дало в 10 случаях отрицательный результат (отсутствие тушителя), а в 2 случаях положительный (в крови мышей обнаружен тушитель). Считаем своим долгом здесь оговориться, что это могло зависеть от того, что в качестве раздражителя был применен препарат, в больших дозах дающий толчок развитию рака.

Воздерживаясь поэтому от категорических выводов, мы вправе, как нам кажется, сказать, что в начальных стадиях гормональных разрастаний эпителия в подавляющем большинстве случаев (10 : 2) феномен тушения отсутствует. Это тем более применимо в клинике, что разрастание эндометрия гормонального характера вызывается тем же самым гормоном, избыточное введение которого вызывает у части подопытных животных образование рака.

Резюмируя результаты всех наших опытов, мы можем выдвинуть следующие положения, характеризующие отно-

шение феномена тушения митогенетического излучения к процессу развития злокачественных опухолей в условиях эксперимента:

1. Феномен тушения не является признаком, характеризующим процессы, происходящие в тканях ни при их быстром росте вообще, ни при воспалительных разрастаниях, ни в начальных стадиях гиперплазии гормонального характера.

2. Феномен тушения — явление специфическое для злокачественного роста. Он отражает задолго до первых морфологических проявлений процесса те сдвиги в обмене, биохимическом состоянии тканей, которые наступают при канцеризации.

3. Феномен тушения появляется в той стадии малигнизации, когда процессы еще не сделались необратимыми. Если при условии прекращения воздействия канцерогенного агента и несломленного сопротивления защитных сил организма подготовительные для развития опухоли процессы останавливаются, феномен тушения через известный промежуток времени в большинстве случаев исчезает.

4. Отсутствие феномена тушения свидетельствует об отрицательном результате индуцирования опухоли канцерогенными веществами.

5. Присутствие феномена тушения свидетельствует о наличии таких изменений, происходящих в организме, которые могут привести и, при продолжающемся действии канцерогенного агента действительно приводят, к развитию злокачественного новообразования.

ГЛАВА IX

## ПОДАВЛЕНИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ КРОВИ И ТУШИТЕЛЬ

Еще задолго до открытия тушителя самый факт митогенетического излучения крови, будучи весьма лабильным процессом, тонко реагирующим на ряд физиологических колебаний и патологических изменений в состоянии организма, привлек к себе внимание клиницистов. Сравнительно давно было установлено, что у стариков митогенетическое излучение крови или совсем исчезает или ослабляется в резкой степени [Протти (1930), Маркони (1931), Бидо, Гейнеман (1934)]. Исследование излучения крови у рабочих завода „Электросила“ в Ленинграде (Брайнес, 1934) показало, что после первых же часов работы излучение крови ослабевало, а к концу рабочего дня нацело исчезало с тем, чтобы после 1—2-часового отдыха полностью восстановиться. Ефимов и Летунов (1934) наблюдали это же явление у лиц умственного труда. Исследования школы А. Г. Гурвича, в том числе и наши собственные (1938), позволили сделать

вывод, что к тем же результатам приводит острое мышечное напряжение и многочасовое голодание.

Связь между излучением крови и различными заболеваниями изучена рядом авторов [Гурвич Л. Д. и Залкинд (1929), Марковский (1931), Песоченский (1938), Павлова (1934), Голышева (1933), Гезениус (1930) и др.], при этом оказалось, что при большинстве заболеваний, даже связанных с общим тяжелым состоянием организма, как тиф, туберкулез и т. д., излучение остается неизменным. Особенно интересна одна серия опытов с погибавшими от туберкулеза морскими свинками, где излучение оказалось налицо даже в момент агонии (Л. Гурвич, 1928). Исключение из этого правила составляют тяжелые заболевания крови (пернициозная пиемия, лейкемия), сепсис, цирроз печени, отравление нитробензолом, хинин, иод в терапевтических дозах.

Открытый в 1929 г. Л. Д. Гурвич и Залкиндом факт исчезновения излучения уже на ранних стадиях ракового заболевания вызвал интерес среди клиницистов, и едва ли не наибольшее количество работ во всей митогенетической проблеме было посвящено с тех пор этому вопросу. Исходным пунктом исследований явились опыты с пересаживанием под кожу животным (мышам) эрлиховской аденокарциномы (Гурвич, Залкинд). В случаях положительной имплантации опухоли, начиная уже с 5-го дня после пересадки, когда даже при самом внимательном исследовании опухоль прощупывается только с трудом в виде мелкого зернышка, излучение крови исчезает. Мало того, оказалось, что если произвести операцию радикального удаления опухоли, то излучение крови восстанавливается на 6-й день после операции и стойко удерживается. Отсутствие митогенетического эффекта в крови после удаления опухоли свидетельствовало о неизменно наступавшем рецидиве (Кленицкий, Песоченский).

Клинические исследования в основном подтвердили этот добытый экспериментально факт исчезновения митогенетического излучения крови при злокачественных новообразованиях, и уже в 1936 г. Л. Гурвич и Залкинд на II Международном противораковом конгрессе в Брюсселе представили доклад, в котором собраны результаты исследования митогенетического излучения крови у больных раком и при экспериментальном раке у животных (имплантационный рак), полученные 22 авторами разных стран Европы и охватывающие 1 200 случаев (табл. 23).

Процент совпадения митогенетического диагноза с клиническим и гистологическим, как видно, чрезвычайно высок. У отдельных авторов он колеблется от 70 до 100%, и все же для широкого практического применения феномен митогенетического излучения крови в клинике злокачественных опухолей рекомендовать было нельзя в силу ряда ого-

Таблица 23

| Автор | Институт или клиника | Год | Материал | Число случаев | % совпадения |
|---|---|---|---|---|---|
| Гурвич Л. Д. | Гистологический институт в Москве . . | 1929 | Мыши | 28 | 100 |
| Залкинд | Там же . . . . . . . | 1929 | Люди | 17 | 100 |
| Гезениус | Гинекологический институт в Берлине . | 1930 | „ | 47 | 98 |
| Он же | Там же . . . . . . . | 1934 | „ | 74 | 87 |
| Зиберт | Терапевтическая клиника в Берлине . . . | 1930 | „ | 35 | 100 |
| Он же | Там же . . . . . . . | 1934 | „ | 15 | 100 |
| Зайдерхельм и Хейнеман | Франкфурт/М . . . | 1934 | „ | 60 | 100 |
| Павлова | Ташкентский онкологический институт . | 1935 | „ | 116 | 93,5 |
| Нудольская | II ММИ . . . . . . | 1935 | „ | 47 | 86 |
| Кленицкий | ВИЭМ . . . . . . . | 1933<br>1934 | Люди,<br>мыши | 14<br>38 | 100<br>100 |
| Голышева | Там же . . . . . . . | 1934 | Люди | 35 | 90 |
| Шляпников | Саратовский медицинский институт . . | 1934 | „ | 42 | 95 |
| Кураев | Днепропетровский онкологический институт . . . . . . . . . | 1935 | „ | 49 | 94 |
| Бляхер | Московский морфологический институт | 1935 | Люди,<br>мыши | 14<br>19 | 100<br>100 |
| Лазарис | Днепропетровск . . | 1935 | Мыши | 20 | 95 |
| Нагорянская | Центральный онкологический институт . | 1935 | Люди | 172 | 98,2 |
| Гольдберг | Томск . . . . . . . | 1935 | Крысы | 94 | 100 |
| Левина | Харьков . . . . . . | 1935 | Мыши | 30 | 100 |
| Рязанская | Рентгенологический институт в Ленинграде | 1935 | Люди | 12 | 100 |
| Залкинд | Там же . . . . . . . | 1935 | „ | 19 | 100 |
| Чернявская | Воронежский онкологический институт . | 1935 | „ | 64 | 70 |

ворок, сужавших рамки его использования (отсутствие или ослабление излучения крови у лиц старше 50 лет, при голодании, при ряде патологических процессов, не связанных с малигнизацией, неспецифический для злокачественных новообразований характер феномена и т. д.).

Обнаружение в крови больных раком тушителя и исследование его свойств открыли совершенно новые перспективы как в изучении теоретических вопросов происхождения злокачественных опухолей, так и практически — в ранней диагностике рака.

Первые наши исследования показали, что если феномен митогенетического излучения крови дает однозначное показание как и при раке, так и при голодании, в старости, после физических напряжений и при ряде патологических процессов, не связанных с малигнизацией клеток, то „феномен тушения“ при этих состояниях организма оказывается отрицательным. Уже одно это обстоятельство в значительной степени повышает его диагностическую ценность[1]. Дальнейшие же исследования позволили нам говорить о не менее важном его значении как диагностического признака при так называемых предраковых заболеваниях. А это в свою очередь превращает феномен тушения в исключительно ценное оружие организации всей противораковой борьбы.

Исследования тушителя шли по трем направлениям:

1) изучение его свойств и получение в чистом виде, уже изложенное в главе III;

2) режим тушителя при экспериментальном раке;

3) практическое применение в клинике злокачественных новообразований.

Первые экспериментальные попытки изучения феномена тушения относятся к 1937—1939 гг. (Гурвич А. и Л., Залкинд и Новиков, Песоченский, Букатина, Siebert и Seffert и др.). В качестве подопытных животных брались мыши, которым имплантировали кусочки опухолевого материала (аденокарциномы Эрлиха) и систематически исследовали кровь на присутствие тушителя.

---

[1] Новиков показал, что тушитель исчезает из крови и внутренних органов (печени, почек, селезенки) мышей через несколько суток после успешной экстирпации раковой опухоли (аденокарциномы Эрлиха). В нескольких случаях, где наличие тушителя оказалось более стойким, через несколько дней на месте экстирпации был обнаружен рецидив опухоли. Из этих данных можно сделать тот вывод, что при наличии в организме перевиваемой опухоли тушитель находится в крови и органах только пока имеется опухоль и бесследно исчезает при ее удалении. С другой стороны, интересно, что пребывание в организме перевиваемой опухоли этого типа не вызывает стойкого изменения свойств организма, выражающегося в сохранении тушителя после удаления опухоли.

Наши опыты были произведены на 30 белых мышах, которые были разделены на 4 серии. Из них одна была контрольной, а три подопытных. В первой серии (5 мышей) прививочным материалом служила эмульсия печени в физиологическом растворе, вводимая в количестве 0,3 см$^3$ под кожу, или кусочки печени, вшиваемые в карман, образованный разрезом кожи. Печень брали от здоровых мышей. Режим и сроки исследования крови те же, что и в подопытных сериях. В последних в качестве прививочного материала была взята аденокарцинома Эрлиха, причем в 15 случаях прививка произведена путем введения под кожу 0,3 см$^3$ эмульсии, хорошо размельченной в физиологическом растворе, а в 5 случаях через троакар небольшого калибра проталкивали мелкие кусочки опухоли под кожу; в последней серии (10 случаев) кусочки опухоли вшивали в кожный карман после разреза. Кровь исследовали через сутки и дальше на 3-й, 5-й и 8-й день после имплантации. У всех подопытных мышей на 5—7—10-й дни обнаружены плотные подкожные опухоли величиной от мелкой горошины до мелкого боба. Все подопытные мыши в разные сроки подвергнуты операции экстирпации опухоли (15 мышей I серии на 7-й день, 10 мышей II и III серии на 6-й, 5 мышей III серии — на 8-й день). Шесть мышей погибли во время операции, у 14 через 9—12 дней обнаружен рецидив опухоли; 5 мышей, свободные от рецидива, жили после операции 2—6 месяцев. Кровь исследовали после операции на 2-й, 3-й, 5-й, 8-й, 21-й, 35-й, 56-й дни.

Выводы, которые можно сделать на основании опытов, посвященных изучению феномена тушения при имплантационных опухолях у животных, сводятся к следующему:

1. После успешной прививки аденокарциномы тушитель появляется на 2—3-и сутки во всех случаях в крови животного и в большинстве его органов.

2. После радикального удаления опухоли тушитель исчезает на 3—4-е сутки после операции.

3. Наличие тушителя в крови животного после операции неизменно предшествует наступлению рецидива.

4. Сама по себе травма или введение белковой субстанции появления тушителя в крови не вызывает (опыты с прививкой нормальной печени).

Помимо этого, нами проведена серия опытов на 12 беременных мышах для выяснения вопроса, передается ли тушитель через плацентарный барьер в кровь плода и имеется ли он у потомства после рождения.

Выяснилось, что тушитель через плаценту не проникает и по наследству не передается.

Что касается обнаружения тушителя у людей, то первыми работами в этой области являются наблюдения Гаме-

ра (1938) из клиники профессора Окинчица (I Ленинградский медицинский институт), произведенные над 87 больными гинекологическим раком и подозрительными на рак, и наши собственные (1938) наблюдения, основанные на материале Ленинградского онкологического института и отчасти на больных акушерско-гинекологической клиники Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Исследование крови у здоровых людей преследовало цель решить вопрос, приводят ли уже упоминавшиеся физиологические состояния организма (голодание, старость, мышечное напряжение) к появлению тушителя в крови.

Для испытания было отобрано 15 здоровых лиц обоего пола в возрасте 58—74 лет, подвергнутых клиническому обследованию в отношении состояния главных систем органов. Кроме возрастных изменений со стороны органов кровообращения (артерио-кардиосклероз) и органов дыхания (эмфизематозные явления), никаких заболеваний у подвергнутых исследованию не было.

В качестве испытуемых при исследовании феномена тушения митогенетического излучения крови при голодании и мышечном напряжении были использованы слушатели Военно-медицинской академии им. Кирова — все здоровые и физически крепкие. Для исследоваиия излучения крови при голодании выделено 20 человек, которые воздерживались от приема пищи в течение 10 часов. Другая группа в 20 человек с нормальным режимом питания совершила 10-минутный бег. У всех кровь для исследования бралась 2 раза — до и после опыта. Тушителя в крови при тех состояниях, при которых отсутствует излучение, обнаружить не удается.

Уже одно это обстоятельство значительно повышает диагностическую ценность феномена тушения по сравнению с первоначальным методом использования для постановки диагноза митогенетического излучения крови, как известно, дававшего однозначные показания и при злокачественных опухолях, и при этих состояниях организма, не имеющих ничего общего с процессами малигнизации.

Данные, полученные при обследовании больных, не страдающих злокачественными опухолями, видны из табл. 24.

Как видно, патологические процессы неопухолевого характера дают отрицательные показатели феномена тушения. Особняком стоят больные с лейкемией, диабетом (сахара), циррозом печени, обнаружившие подавление митогенетического излучения крови. Однако, как показали дальнейшие исследования, дело здесь не в присутствии тушителя.

Как уже известно (см. главу II), сам по себе факт подавления митогенетического излучения любой фермента-

Таблица 24

**Феномен тушения при различных патологических процессах**

| Феномен тушения | Диабет | Лейкемия | Цирроз печени | Сепсис | Уремия | Декомпенсация сердца | Эндометрит | Параметрит | Дисфункция яичников | Туберкулез яичников | Киста яичников | Фибромиома матки | Полип шейки матки | Всего |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Положительный . . . . . | 4 | 3 | 5 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 12 |
| Отрицательный . . . . . | — | — | — | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 4 | 2 | 10 | 3 | 1 | 29 |
| Всего . . . | 4 | 3 | 5 | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 4 | 2 | 10 | 3 | 1 | 41 |

тивной системы не имеет ничего специфического для рака и может быть вызван самыми разнообразными телами. При различных физиологических и патологических состояниях в крови обнаруживаются вещества, обозначаемые по терминологии Гурвича как „гасители“[1] (в отличие от специфического для карциномы „тушителя“), т. е. также подавляющие излучение, но по своей природе не имеющие ничего общего с тушителем „раковой“ крови.

Отсутствие излучения крови при утомлении, депрессивных формах психозов, старческой дряхлости, голодании было известно уже сравнительно давно. К этим известным уже прежде случаям подавления излучения прибавился еще ряд новых, особенно важных для диференциального диагноза: 1) продукты патологического метаболизма (ацетон при диабете, желчные пигменты), хронические гнойные процессы, в особенности затечные абсцессы туберкулезного характера; 2) ряд лекарственных веществ: иод, мышьяк, хинин и др. Однако все эти тела, не будучи ферментами, не обладают двумя свойствами, характерными для ракового тушителя: термолабильностью и аутокаталитической способностью к размножению в аминокислотах. Таким образом, для решения вопроса, имеем ли мы дело с раковым тушителем или со свойством одного из упомянутых химических тел подавлять излучение, можно применять кипячение, которое нацело уничтожает раковый тушитель и не оказывает никакого действия на неспецифические „гасители“. Кроме того, эти „гасители“, не будучи ферментами и не обладая свойством аутокатализа, при достаточной степени разведения в аминокислотах теряют свое свойство подавлять излучение, в противоположность раковому тушителю, выносящему без снижения эффекта любое число переносов в аминокислотах.

[1] Гасители — тела, поглощающие флюоресценцию, т. е. являющиеся „светофильтрами“, не вступающие в химические реакции с субстратами.

Стоило поставить опыты исследования крови у диабетиков, больных лейкемией и циррозом печени, по новой методике с кипячением и „переносами“, как оказалось, что кровь их вовсе не содержит в себе ракового тушителя. То, что мы считали при исследовании крови по старой методике специфическим тушением, на самом деле оказалось гашением.

Сам по себе факт наличия тушителя в крови больных, где морфологических признаков злокачественного новообразования нет или, вернее, еще нет, помимо некоторых оговорок при пользовании этим феноменом в клинике, имеет, как мы в свое время указывали, исключительно большое принципиальное значение.

Но прежде чем перейти к изложению положений, ставших источником длинного ряда опытов и клинических наблюдений, мы должны остановиться на одном обстоятельстве, затронутом в свое время некоторыми исследователями [Павлова (1939), Нудольская (1940)], а именно на использовании феномена митогенетического излучения крови и феномена тушения для целей прогноза. Поскольку эти соображения исходили от авторов, занимавшихся исследованием и лечением больных раком женских гениталий, нам представлялось необходимым ответить на вопрос, как влияет сам факт радикального излечения (оперативного или методами лучистой энергии) на митогенетический режим крови и феномен тушения.

На основании теоретических соображений и данных эксперимента на животных казалось очевидным, что излечение от злокачественного новообразования должно неизменно повлечь за собой восстановление митогенетического излучения крови. В действительности же обнаружен следующий факт. Митогенетическое излучение крови, отсутствовавшее при злокачественной опухоли, восстанавливается только в некотором числе случаев и притом по истечении 5—6 месяцев после радикального излечения.

Поскольку радикальное излечение при раке матки связано с кастрацией женщины оперативным путем или применением лучистой энергии, этот вопрос представляется не столь простым и ясным. Сам факт кастрации, как это давно известно из данных ряда авторов (Штейнах, Воронов, Энгельгорн, Сахаров и др.[1]), резко влияет на обмен веществ и функцию всей системы эндокринных органов. Это влияние особенно резко сказывается при кастрации, произведенной до периода половой зрелости. Кастрация, даже произведенная в половозрелом возрасте, все же приводит к сильному потрясению организма. Совершенно достоверно влияние кастрации на вилочковую и щитовидную железы,

[1] Цитируем по Сахарову (1929).

корковый слой надпочечника, лангергансовы островки поджелудочной железы, переднюю долю гипофиза и др. Кастрация нарушает известковый, белковый, жировой, углеводный обмены, понижает энергию окислительных процессов (Репрев, Сахаров, Столпер, Кристофолетти[1]).

Поскольку факт митогенетического излучения крови связан с протеолипогликолитическими и окислительными процессами, происходящими в ней, уже заранее следует ожидать, что кастрация как-то скажется на реакции митогенетического излучения.

Чтобы проверить наше предположение, мы поставили опыты на 10 крольчихах, из которых 3 были инфантильными и 7 половозрелыми. У всех крольчих из ушной вены бралась кровь для определения реакции митогенетического излучения и реакции тушения. Затем все они были кастрированы. После операции исследование крови проводилось на 2-й, 4-й, 6-й, 16-й, 26-й, 36-й, 46-й и 56-й дни. Всех крольчих периодически, через каждые 10 дней, взвешивали. Режим до и после операции был один и тот же.

Эксперимент показывает, что митогенетическое излучение крови на 2-й день после кастрации или остается в пределах нормального, или обнаруживает незначительное снижение эффекта. На 4-й день это снижение во всех случаях бывает уже ясно выражено, а *с 6-го дня кровь вообще не обладает митогенетическим излучением*. У половозрелых кроликов на 6—7-й неделе начинается восстановление митогенетического излучения крови, приходящего к норме через 2—4 месяца. У инфантильных же кроликов и этот срок оказывается недостаточным для полного восстановления излучения.

На реакции тушения кастрация совершенно не отразилась. Результаты, полученные в условиях эксперимента, полностью совпали с теми данными, которые наблюдались нами у женщин, у которых заболевания были связаны с прекращением функций яичников. 7 женщин с фибромиомами матки были подвергнуты лечению кастрационной дозой рентгеновых лучей. Исследование крови на излучение и присутствие тушителя в ней показало, что фибромиома не вызывает ни исчезновения митогенетического излучения, ни появления реакции тушения. *После кастрации женщин рентгеновыми лучами у всех без исключения больных через разные сроки (3—7 дней) митогенетическое излучение крови стойко исчезало. На реакции „тушения“ кастрация не сказывалась.*

---

[1] Цитируем по Сахарову (1929).

Одной из больных, находившихся под нашим наблюдением, женщине 31 года, 15 лет назад были удалены оба яичника на почве „гнойного их воспаления“ (как явствует из анамнеза). Не менструирует. Общий инфантилизм, гипоплазия влагалища матки. Основной обмен понижен. Излучение крови отсутствует. Тушителя в крови нет. Больной сделана пересадка кусочка яичника, взятого при операции больной, страдавшей фибромиомой матки. Яичниковая ткань вшита во влагалище левой прямой мышцы живота. Через 18 дней митогенетическое излучение крови восстановилось. Основной обмен улучшился. Через месяц у больной появились менструации.

У 4 больных наблюдались явления, свойственные climax praecox: аменоррея с явлениями выпадения, бесплодие и мелкокистозное перерождение яичника (установлено микроскопически после операции). При этом надо отметить, что у этих больных между понижением основного обмена и исчезновением митогенетического излучения крови наблюдался известный параллелизм. При пересадке кусочка яичника неизменно улучшался основной обмен. Не менее постоянный признак пересадки яичников — появление митогенетического излучения крови.

Таким образом, клинические наблюдения, дополняя данные, полученные при опытах на животных, позволяют высказать следующие предположения:

1. Митогенетическое излучение крови, частично отражая картину обмена веществ в организме, исчезает при кастрации и дисфункции яичников, когда обмен нарушается. Излучение появляется вновь, если путем перестройки в системе желез внутренней секреции и при помощи других компенсаторных приспособлений восстанавливается нарушенный обмен.

2. Сама по себе кастрация, вызывая исчезновение митогенетического излучения крови вне зависимости от наличия или отсутствия злокачественного новообразования, лишает возможности использовать реакцию митогенетического излучения крови в целях прогноза при лечении злокачественных опухолей женской половой сферы[1].

[1] Отсутствие влияния кастрации на реакцию тушения позволяет с надеждой на успех ожидать результатов от применения этой реакции с прогностической целью, так как при исчезновении собственного излучения кастрация не вызывает появления тушителя.

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

# КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНОМЕНА ТУШЕНИЯ

ГЛАВА X

# ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНОМЕНА ТУШЕНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ

Первые исследования феномена тушения у больных злокачественными новообразованиями относятся к 1938 г. (Гамер, Песоченский).

У всех без исключения больных со злокачественными новообразованиями обнаружено в крови присутствие тушителя, несмотря на то, что у части из них клинически наличие злокачественных опухолей отрицалось и до получения результатов гистологического исследования только феномен тушения сигнализировал о злокачественном процессе. У другой части больных, которые клинически рассматривались как пораженные раком, до получения гистологического диагноза лишь отсутствие тушителя свидетельствовало о доброкачественном характере заболевания (табл. 25).

Таблица 25

**Феномен тушения при злокачественных опухолях**

| Феномен тушения | Рак шейки матки | Рак тела матки | Рак наружных гениталий | Злокачественные опухоли яичников | Всего |
|---|---|---|---|---|---|
| Положительный . . . . | 49 | 6 | 1 | 6 | 62 |
| Отрицательный . . . . | — | — | — | — | — |
| Всего . . . . . | 49 | 6 | 1 | 6 | 62 |

Интересны данные, полученные Зибертом и Зеффертом, которые пользовались при исследовании иной методикой, основанной на том, что образующийся при размножении дрожжевых клеток $CO_2$ передвигает в стеклянной трубке уровень налитой в нее подкрашенной жидкости. Уровень отмечается на шкале. Их материал охватывал 77 человек: 10 здоровых, 31 больного злокачественными опухолями, 11 больных раком внутренних органов и гениталий, под-

вергшихся радикальному лечению, 8 человек с болезнями крови (анемия, лейкемия и др.) и 17 больных прочими заболеваниями (острые инфекции, диабет, цирроз печени). Результаты исследования и выводы авторов совершенно аналогичны нашим, т.е. подтверждают специфичность тушителя для злокачественных опухолей.

Вслед за работами Гамера (1938) и нашей (1936) были произведены исследования Павловой (1939, Среднеазиатский онкологический институт), Нудольской н Чмутовой (1940, II Московский медицинский институт) и некоторые другие.

Данные Павловой представлены на табл. 26, Нудольской и Чмутовой — на табл. 27.

Таблица 26

**Феномен тушения по данным Среднеазиатского онкологического института**

| Заболевания | Число случаев | Тушитель найден | Тушителя нет |
|---|---|---|---|
| Пернициозная анемия | 7 | — | 7 |
| Шизофрения | 15 | — | 15 |
| Малярия | 1 | — | 1 |
| Язва желудка | 2 | — | 2 |
| Аппендицит | 1 | — | 1 |
| Тяжелая форма анемии | 3 | — | 3 |
| Старики (здоровые) | 2 | — | 2 |
| Саркома | 7 | 7 | — |
| Рак шейки матки | 31 | 31 | — |
| Всего | 69 | 38 | 31 |

Таблица 27

**Феномен тушения по данным акушерско-гинекологической клиники II Московского медицинского института**

| Группы исследуемых | Количество исследуемых | Правильные заключения | | Ошибочные заключения | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | абс. число | % | абс. число | % |
| Группа здоровых людей | 10 | 10 | 100 | 0 | 0 |
| Группа больных явным раком | 20 | 20 | 100 | 0 | 0 |
| Группа больных с подозрением на рак | 90 | 74 | 82,2 | 16 | 17,3 |
| Итого | 120 | — | — | — | — |
| Группа больных вместе с начальными формами рака | 57 | 54 | 94,7 | 3 | 5,3 |

Наш собственный материал охватывает 361 случай. Всех больных можно разделить на три группы: 1) больные, заведомо не страдающие злокачественными новообразованиями; 2) больные с злокачественными новообразованиями и с подозрением на таковые; 3) больные с так называемым предраковым состоянием.

Результаты наших исследований сведены в табл. 28,29,30.

Таблица 28

**Феномен тушения у больных, заведомо не страдающих злокачественными опухолями**

| Название болезни | Количество больных | Феномен тушения | | Число расхождений |
|---|---|---|---|---|
| | | + | — | |
| Сепсис | 2 | — | 2 | — |
| Туберкулез придатков матки | 2 | — | 2 | — |
| Туберкулез костей | 2 | — | 2 | — |
| Туберкулезная гранулома | 3 | 2 | 1 | 2 |
| Метроэндометрит | 14 | — | 14 | — |
| Параметрит | 1 | — | 1 | — |
| Уремия | 1 | — | 1 | — |
| Лейкемия | 4 | — | 4 | — |
| Цирроз печени | 3 | — | 3 | — |
| Диабет (сахарный) | 5 | — | 5 | — |
| Зоб | 5 | — | 5 | — |
| Язва желудка | 2 | — | 2 | — |
| Декубитарная язва шейки матки | 1 | — | 1 | — |
| Дисфункция половых желез | 4 | — | 4 | — |
| Декомпенсация сердечной деятельности | 2 | — | 2 | — |
| Итого | 51 | 2 | 49 | 2 |

Таким образом, мы имеем два расхождения между митогенетическим и клинико-гистологическим диагнозом, т. е. 3,92%. Характерно, что оба расхождения падают на одно и то же заболевание — туберкулезную гранулому. Несмотря на обещание больных поддерживать с нами связь, они не ответили на письма и не приехали сами. Редуцировать эти расхождения за счет якобы развития у больных „предраковых“ состояний мы не имеем никаких оснований. С другой стороны, исследованиями Л. Гурвич доказано, что ни в эксперименте, ни у людей (милиарный туберкулез, туберкулез легких) при туберкулезе феномен тушения в крови не появляется. Таким образом, эти два случая следует трактовать как неудачу. Дальнейшие исследования подобных

больных помогут внести окончательную ясность в этот вопрос.

Результаты исследования феномена тушения при доброкачественных новообразованиях представлены в табл. 29.

Таблица 29

**Феномен тушения у больных с доброкачественными новообразованиями**

| Название болезни | Количество больных | Феномен тушения | | Несовпадения |
|---|---|---|---|---|
| | | + | — | |
| Фибромиома матки . . . . . | 16 | — | 16 | — |
| Кисты яичников . . . . . . . | 6 | — | 6 | — |
| Доброкачественная опухоль языка . . . . . . . . . . . | 2 | — | 2 | — |
| Фиброаденома грудных желез | 9 | — | 9 | — |
| Итого . . . | 33 | — | 33 | — |

Наибольший интерес представляют больные с злокачественными новообразованиями и с подозрением на их присутствие.

Табл. 30 дает представление о результатах исследований.

Рассмотрение табл. 30 показывает, что совпадение диагноза и феномена тушения достигает высокой цифры— 96,4%. Небезынтересны случаи расхождения.

У двух больных при явлениях железистой гиперплазии эндометрия в крови обнаружен тушитель.

Приводим краткие выписки из истории болезни:

Случай 1. Ш. Р. Г., 46 лет (история болезни № 19255, Онкологический институт, 1939 г.). Menses с 16 лет через 4 недели по 3 дня. Климакс 2 года назад, за полгода до поступления в больницу появились кровянистые неправильного характера выделения, не достигавшие большой силы.

Объективно: матка слегка увеличена, нормальной консистенции, подвижная, придатки не определяются. Своды свободны, шейка чистая.

Диагноз: cancer cavi uteri.

Исследование крови: положительный феномен тушения. Сделано пробное выскабливание. Гистологическое исследование № 22289—железистая гиперплазия. После выскабливания в течение 4 месяцев выделений нет. Феномен тушения положительный. Объективно: те же данные, что и при первичном осмотре.

Случай 2. И. С. М., 34 лет (история болезни № 250, онкологический пункт Куйбышевского района, 1939 г.). Menses с 14 лет, через 3—4 недели по 5—6 дней, беременности две, роды одни, искусственный аборт один; гинекологические заболевания отрицает. Жалобы на мажущие выделения в течение последнего года, продолжающиеся нерегулярно, по 10—12 дней. Амбулаторное лечение безрезультатно.

Таблица 30

**Феномен тушения при злокачественных опухолях и при подозрениях на них**

| № п/п | Первоначальный клинический диагноз | Число случаев | Окончательный диагноз | Число случаев | Феномен тушения + | Феномен тушения − | Феномен тушения ± | Число расхождений |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Рак шейки матки | 100 | Рак шейки матки | 96 | 96 | — | — | — |
| | | | Эрозия шейки матки | 4 | — | 4 | — | — |
| 2 | Рак тела матки | 15 | Рак тела матки | 8 | 8 | — | — | — |
| | | | Железистая гиперплазия | 7 | 2 | 5 | — | 2 |
| 3 | Полип матки | 2 | Саркома матки | 2 | 2 | — | — | — |
| 4 | Эндометрит | 2 | Рак тела матки | 1 | 1 | — | — | — |
| | | | Железистая гиперплазия | 1 | — | 1 | — | — |
| 5 | Рак культи влагалища | 1 | Грануляционные разрастания | 1 | — | 1 | — | — |
| 6 | Злокачественная опухоль яичника | 6 | Рак яичника | 4 | 4 | — | — | — |
| | | | Доброкачественная киста яичника | 2 | — | 2 | — | — |
| 7 | Рак грудных желез | 24 | Рак грудных желез | 22 | 21 | 1 | — | 1 |
| | | | Фиброаденома грудной железы | 2 | 1 | 1 | — | 1 |
| 8 | Опухоль грудной железы | 6 | Рак грудной железы | 6 | 6 | — | — | — |
| 9 | Рак и саркома костей | 12 | Рак кости | 6 | 6 | — | — | — |
| | | | Саркома кости | 4 | 4 | — | — | — |
| | | | Неспецифическое воспаление | 1 | — | 1 | — | — |
| | | | Липома (рецидивирующая) | 1 | 1 | — | — | — |
| 10 | Рак щитовидной железы | 1 | Зоб | 1 | — | 1 | — | — |
| 11 | Рак кожи | 16 | Рак кожи | 16 | 16 | — | — | — |
| 12 | Саркома мягких тканей | 1 | Саркома мягких тканей | 1 | 1 | — | — | — |
| 13 | Cancer ani | 1 | Cancer ani | 1 | 1 | — | — | — |
| 14 | Миксома ягодичной области | 1 | Лимфогранулематоз | 1 | 1 | — | — | — |
| 15 | Лимфогрануломатоз | 6 | Туберкулез | 4 | — | 4 | — | — |
| | | | Зоб | 1 | — | 1 | — | — |
| | | | Рак легкого | 1 | 1 | — | — | — |
| 16 | Рак губы | 12 | Рак губы | 10 | 10 | — | — | — |
| | | | Гиперкератоз | 2 | — | 2 | — | — |

| № п/п. | Первоначальный клинический диагноз | Число случаев | Окончательный диагноз | Число случаев | Феномен тушения + | – | ± | Число расхождений |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17 | Рак языка . . . . | 3 | Рак языка . . . . | 2 | 2 | — | — | — |
| | | | Воспалительные изменения . . . . | 1 | — | 1 | — | — |
| 18 | Опухоль языка . . | 1 | Рак языка . . . . | 1 | 1 | — | — | — |
| 19 | Рак миндалин . . . | 3 | Рак миндалин . . . | 3 | 3 | — | — | — |
| 20 | Опухоль миндалин | 1 | Эпителиома . . . . | 1 | 1 | — | — | — |
| 21 | Рак пищевода . . . | 3 | Рак пищевода . . . | 3 | 3 | — | — | — |
| 22 | Рак желудка . . . | 25 | Рак желудка . . . | 20 | 19 | 1 | — | 1 |
| | | | Гастрит-полипоз . . | 3 | 2 | 1 | — | 2 |
| | | | Язва желудка . . . | 2 | — | 2 | — | — |
| 23 | Рак кишечника . . | 6 | Рак кишечника . . | 2 | 2 | — | — | — |
| | | | Холецистит . . . . | 1 | — | 1 | — | — |
| | | | Структура пилорической части . . | 2 | — | 2 | — | — |
| | | | Туберкулез забрюшинных желез . | 1 | — | 1 | — | — |
| 24 | Рак прямой кишки | 7 | Рак прямой кишки | 3 | 3 | — | — | — |
| | | | Папилломатоз . . . | 1 | 1 | — | — | 1 |
| | | | Полип прямой кишки | 3 | — | 3 | — | — |
| 25 | Опухоль прямой кишки . . . . . | 1 | Рак прямой кишки | 1 | 1 | — | — | — |
| 26 | Рак гортани . . . | 6 | Рак гортани . . . . | 6 | 6 | — | — | — |
| 27 | Опухоль легкого . | 1 | Рак легкого . . . . | 1 | 1 | — | — | — |
| 28 | Эпителиома . . . . | 1 | Эпителиома . . . . | 1 | 1 | — | — | — |
| 29 | Меланома . . . . . | 5 | Рак почки . . . . | 1 | 1 | — | — | — |
| | | | Ангиома . . . . . | 1 | — | 1 | — | — |
| | | | Меланома . . . . . | 2 | 2 | — | — | — |
| | | | Нейрофиброма . . | 1 | — | 1 | — | — |
| 30 | Ретикулоцитома . . | 2 | Ретикулоцитома . . | 2 | 2 | — | — | — |
| 31 | Рак penis . . . . . | 2 | Рак penis . . . . . | 2 | 2 | — | — | — |
| 32 | Гигантоклеточная опухоль кости . . | 2 | Гигантоклеточная опухоль кости . . | 2 | 2 | — | — | — |
| 33 | Morbus Pageti . . . | 1 | Morbus Pageti . . . | 1 | — | — | 1 | — |
| 34 | Опухоль позвоночника . . . . . | 1 | Рак желудка . . . | 1 | — | 1 | — | 1 |
| | Итого . . . | 277 | | 277 | 237 | 39 | 1 | 9 |

Объективно: матка несколько больше нормы, плотноватая, подвижная, придатки не определяются, своды свободны, шейка чистая, из наружного зева жидкие желтовато-красные выделения с небольшим запахом („мясные помои").

Диагноз: cancer cavi uteri (?).

Исследование крови: феномен тушения положительный. Пробное выскабливание произведено в клинике проф. Окинчица (родильный дом им. Снегирева). Гистологический диагноз: железистая геперплазия. В течение 2 месяцев выделений не было, затем появились вновь. Феномен тушения держится, больная находится под наблюдением.

В остальных 6 случаях гиперплазии эндометрия феномен тушения был отрицательный.

Считаем необходимым привести один случай из этой же группы больных, который показывает, что нельзя смотреть на всякую гиперплазию эндометрия, как на вполне доброкачественный процесс, не таящий в себе угрозы малигнизации, тем более, что, как известно, эти гиперплазии в большинстве случаев обусловливаются избытком того самого гормона, который у животных в больших дозах может вызвать рак.

Случай 3. Больная К. А. У., 48 лет (история болезни № 18840, 1939 г.) поступила в клинику по поводу жалоб на нерегулярные кровянистые выделения, появившиеся 7 месяцев назад, через 2 года после прекращения menses.

Объективное исследование: кроме небольшого несоответствия матки возрасту в сторону увеличения, никаких патологических изменений не обнаружено. Феномен тушения и по старой и (в дальнейшем) по новой методике неизменно положительный. Гистологическое исследование соскоба, полученного при пробном выскабливании, констатировало железистую гиперплазию. Болезненные явления стихли. Через 5 месяцев кровотечение возобновилось. Феномен тушения попрежнему положительный. Повторное пробное выскабливание дало тот же результат: железистая гиперплазия. Опять после выскабливания временный эффект. До 1941 г. больная исчезла из-под наблюдения, летом 1941 г. обследование ее обнаружило типичную картину рака тела матки.

Если вспомнить, что у 1,5% больных, длительное время страдающих железистой гиперплазией, в дальнейшем наблюдается рак тела матки и что избыточное введение фолликулина вызывает у мышей гиперплазию слизистой маточных рогов, а в дальнейшем в ряде случаев рак, то нельзя не признать данное патологическое состояние благоприятной почвой для развития рака. Те гиперплазии, при которых местные биохимические изменения приводят к появлению тушителя, мы вправе рассматривать как „предраковые состояния", требующие неустанного наблюдения за больными. Кроме этих случаев, тушитель оказался в крови больных с фиброаденоматозом грудной железы (1 случай), полипоза желудка (2 случая). Хотя и фиброаденоматоз грудной железы, и полипоз желудка можно рассматривать как „предраковое состояние", однако мы относим все эти случаи к неудачам, к отрицательным результатам пробы. На вызов для повторных исследований больные не явились.

В одном случае рака грудной железы, доказанного гистологически, феномен тушения оказался отрицательным, равно как и в 2 случаях рака желудка.

Особенно интересен один случай, касаюшийся больного Т. А. З., 34 лет (история болезни № 8707). Больной поступил в клинику с диагнозом tumor columnae vertebralis. Феномен тушения отрицательный. Больной скончался. Патологоанатомический диагноз: рак желудка с обсеменением по брюшине. Метастазы в регионарных железах.

В 2 случаях при диагнозах: липома в одном случае и папиллома прямой кишки в другом феномен тушения оказался положительным. Приводим краткие выписки из историй болезни.

Случай 1. Больной К. И. В., 35 лет (история болезни № 7490, 1939 г. Онкологический институт). Полтора года назад в области левого бедра появилась опухоль, достигшая в течение года величины мужского кулака. Полгода назад опухоль экстирпирована. Гистологический диагноз — липома. За истекшие 6 месяцев на этом же месте вновь развилась опухоль размером $6 \times 4 \times 2$ см. В крови тушитель. Клинический диагноз: myxosarcoma. Произведена экстирпация опухоли. Гистологическое исследование вновь подтвердило наличие липомы. Окончательное заключение при выписке: рецидивирующая липома, необходимо наблюдение. К сожалению, больной уехал из города и связь с ним прекратилась.

Случай 2. Больной С. И. К., 67 лет (история болезни № 7596, 1939 г.), поступил с диагнозом cancer recti. Феномен тушения положительный. Гистологический диагноз кусочка, полученного при биопсии: папиллома с паракератозом (№ 21048). Больной подвергнут операции — электроэксцизии и коагуляции. Через $1^1/_2$ года повторное исследование крови подтвердило нахождение тушителя. Все прежние болезненные состояния, в том числе и кровянистые выделения, возобновились. Объективно: снова папилломатозные разрастания.

Нам кажется, что этот случай можно трактовать как „прекарциноматозное“ состояние. Больной находится под наблюдением.

С другой стороны, нельзя обойти молчанием обратные случаи, где только наличие положительного феномена тушения свидетельствовало о злокачественном новообразовании, что было подтверждено в дальнейшем гистологическим исследованием кусочков опухоли, полученных при операции и при биопсии.

Больная П. Т. Д. (история болезни № 23073. Онкологический институт, 1939 г.) поступила с диагнозом рака грудной железы. С этим же диагнозом (под вопросом) назначена на операцию. Феномен тушения отрицательный. Во время операции ex tempore гистологическое исследование кусочка опухоли обнаружило фиброаденому (исследование № 22703), что в последующем подтверждено исследованием экстирпированной опухоли.

У больного П. Е. И. (история болезни № 22824., 1939 г.) как клиническая картина, так и анализ желудочного содержимого, а также рентгеновское исследование вызывали сильные подозрения на рак желудка. Феномен тушения отрицательный. Пробная лапаротомия окончательно установила диагноз хронического гастрита.

Больной Ж. А. Д. поступил в клинику (история болезни № 23080, 1939 г.) с диагнозом рака желудка. Феномен тушения не обнаружен. Длительное клиническое обследование с неоднократным рентгеновским исследованием и последующее наблюдение за больным в течение 2 лет не обнаружило у него злокачественной опухоли.

Больная П. С. Э. (история болезни № 20135, 1939 г.) назначена на операцию с диагнозом cancer coli transversi. Феномен тушения отрицательный. Операционный диагноз: холецистит. Произведена холецистэктомия. Гистологическое исследование (№ 22406) подтвердило нали-

чие холецистита при отсутствии каких бы то ни было признаков злокачественного новообразования.

У больного М. Т. И. (история болезни № 21168, 1939 г.), подвергшегося операции по поводу подозрения на рак кишечника, обнаружена stricture S — R (гистологическое исследование № 22528, кроме фиброзной ткани с большим количеством сосудов, ничего не обнаружило). Исследование крови, произведенное накануне операции, показало отсутствие тушителя в крови.

Больная Г. О. И., 65 лет (история болезни № 732 О. П. К. Р.) поступила под наблюдение онкологического пункта в сентябре 1938 г. с диагнозом tumor malignum S — R. Феномен тушения отрицательный. Последний осмотр больной относился к июню 1941 года. Никакого ухудшения здоровья или увеличения опухоли за время около 3 лет не установлено.

Больная К. Г. И. поступила в клинику (история болезни № 24187, 1932 г.) с диагнозом: melanoma thoracis. Тушителя в крови нет. Окончательный диагноз института: angioma.

У больной М. П. А., 43 лет (история болезни № 21505, 1939 г.). В поликлинике поставлен диагноз рецидива рака (рак культи влагалища) после операции Вертгейма. Феномен тушения отрицательный. Произведена биопсия. Гистологическое исследование (№ 22504) констатировало наличие грануляционной ткани. Электрокоагуляция. Повторные обследования больной в течение 2 лет не обнаружили у нее никаких признаков рецидива рака.

И. В. Е., 12 лет (история болезни № 7546, 1939 г.). Поступила с диагнозом лимфогрануломатоза. В крови тушителя нет. Биопсия. Гистологическое исследование (№ 20978) обнаружило: эпителиоидные клеточные бугорки с казеозом и клетки Лангганса — туберкулез.

Дальнейшее течение болезни полностью подтвердило наличие туберкулеза.

Р. А. И., 31 года (история болезни № 10 914, 1939 г.). Первичный диагноз: лимфогрануломатоз. Феномен тушения отрицательный. Удален пакет узлов из подмышечной области. Операционный диагноз: туберкулез (под вопросом) был подтвержден ответом патолого-гистологического кабинета (№ 21301): туберкулез с казеозом.

К. В. И., 17 лет (история болезни № 11127, 1939 г.), также поступила с диагнозом лимфогрануломатоза. В крови тушитель не найден. Гистологический диагноз: struma colloid.

Б. С. Б., 60 лет (история болезни № 10316, 1939 г.). Диагноз при поступлении: struma. Феномен тушения положительный. Зоб удален. Гистологическое исследование (№ 21437): капиллярная струма с инфильтрирующим ростом. Больная подвергнута радиотерапии.

И. Е. П., 47 лет (история болезни № 6718, 1939 г.). Первоначально диагносцирован рак гортани. В крови обнаружен тушитель. Несмотря на то, что в биопсированном кусочке гистологически (№ 21715) рака не обнаружено, больной подвергнут очень энергичному лечению радием (35940 mgh), так как наблюдение больного полностью убедило в наличии у него рака.

М. З. Д., 43 лет (история болезни № 19901, 1939 г.), поступила с диагнозом: melanoma dorsi. Феномен тушения отрицательный. Произведена биопсия. Гистологический диагноз № 22378: нейрофиброматоз с обильным отложением фиброзной ткани.

О. П. (история болезни № 482, 1941 г.) из Куйбышевского района, приехала в город с диагнозом: доброкачественный полип матки. Феномен тушения при двукратном исследовании положительный. Через 2 недели „родился полип". Гистологическое исследование обнаружило саркому. Направлена в клинику на операцию.

В. З. А., 34 лет (история болезни № 11613, 1939 г.). Первоначальный клинический диагноз: рак грудной железы. В крови тушителя нет. Назначена на операцию. Исследование кусочка опухоли, произведенное

во время операции (№ 21468), показало, что здесь имела место обильная пролиферация эпителия внутри протоков. Membrana propria везде цела. Заключение: доброкачественная интрадуктальная эпителиома.

К. Н. Б., 52 лет (история болезни № 10035, 1939 г.). Диагноз: tumor tonsillae. В крови тушитель. Результаты гистологического исследования (№ 21290): „в присланном кусочке опухоли не обнаружено". Повторную биопсию технически осуществить не удалось. Несмотря на отрицательный гистологический ответ, клиницисты диагносцировали рак миндалины и подвергли больного радиотерапии (31 476 mgh).

Мы видим, таким образом, что причины расхождений, по крайней мере в нескольких случаях, в которых при наличии опухоли тушитель не был обнаружен, не выяснены.

Таким образом, мы должны признать высокую диагностическую ценность феномена тушения в клинике злокачественных опухолей. Однако еще большее значение имеет он при распознавании „предраковых заболеваний".

## ГЛАВА XI

## ФЕНОМЕН ТУШЕНИЯ ПРИ „ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ"

Изучение статистических материалов раковой заболеваемости и смертности, а также отдаленных результатов лечения при различных методах — оперативном и лучистой энергией — показывает, что центр тяжести в борьбе с злокачественными новообразованиями лежит не столько в количестве оперированных и вылеченных путем радио- и рентгенотерапии больных раком, сколько в своевременном выявлении и лечении так называемых „предраковых заболеваний". Между тем, понятие о „предраке", не имеющем четких морфологических признаков, является настолько расплывчатым и неопределенным, что самый термин „предрак" некоторые исследователи вообще признают ненужным, вносящим путаницу [Askanazy (1936), Улезко-Строганова (1940) и др.]. Говорить о предраке как о переходной стадии при развитии рака, конечно, нельзя. Рак развивается скачкообразно, не имея переходных форм. Однако общеизвестно, что в сложном процессе канцерогенеза происходят длительные подготовительные изменения физико-химических и биологических свойств клеток, предшествующие изменениям морфологическим.

И если мы не знаем морфологических признаков, характеризующих предраковое состояние, то наша задача заключается в том, чтобы искать и исследовать методы, дающие возможность уловить именно эти изменения биологических и физико-химических свойств клеток и тканей. Уже в на-

стоящее время существует ряд предпосылок, которые говорят, что эти поиски не будут бесплодными[1].

Если феномен тушения отчетливо позволяет поставить диагноз при наличии злокачественного новообразования, если, далее, отсутствие его, наоборот, свидетельствует о доброкачественном характере поражения, то совершенно иначе обстоит вопрос при случаях неясных, при так называемых „предраковых“ состояниях. Это видно и из материала Нудольской и Чмутовой. К этому же заключению мы пришли еще раньше на основании собственных наблюдений, которые нами намеренно выделены из общей сводной таблицы. Дело касалось 3 больных с лейкоплакиями шейки матки и 5 больных с эрозиями шейки матки. У всех трех больных с лейкоплакиями шейки матки, несмотря на гистологический диагноз, отрицавший наличие рака, в крови имелся тушитель. Случаи эрозий шейки матки представляют настолько большой интерес, что мы позволяем себе привести краткие выписки из историй болезни.

1. К. Э. Л., 34 лет, (история болезни № 14085, 1938 г., Онкологический институт), жалобы на кровянистые выделения sub coitus в течение последних 6 месяцев. Объективно: на влагалищной части на передней и задней губе ее некровоточащая эрозированная поверхность: тело матки и придатки без отклонения от нормы; своды и параметрии свободны. Клинический диагноз: erosio colli uteri? cancer incipiens. В крови тушитель. Произведена биопсия. Гистологически: плоскоклеточный рак (?). Ввиду несоответствия с клинической картиной и знака вопроса в гистологическом диагнозе, произведена повторная биопсия, давшая картину гранулярной эрозии. Операции Штурмдорфа, При выписке реакция тушения сомнительна. Через 4 месяца клинически здорова. Феномена тушения нет. 15. VII. 1941 здорова.

2. М. А. Н., 41 года (история болезни № 21966, 1938 г., Онкологический институт). Боли в течение 8 месяцев. В течение 2 недель кровянистые выделения. Объективно: на влагалищной части двусторонняя кровоточащая при дотрагивании эрозия диаметром в 2 см. Тело матки без уклонения от нормы. Придатки не определяются. Своды и параметрии свободны. Клинический диагноз: cancer colli uteri? В крови тушитель. Биопсия. Гистологический диагноз: эрозия. Начинающийся рак? Радио- и рентгенотерапия. Через 2 месяца клинически здорова. Тушителя в крови нет. Через 2 года осмотрена. Здорова.

3. Б. О. В., (история болезни № 12229, 1938 г., Онкологический институт). Жалоб не предъявляет. Направлена врачом курортной комиссии, случайно обнаружившим язвочку на шейке. Объективно: влагалищная часть нормальной величины. Из наружного зева торчит мягковатый полип. В окружности наружного зева шероховатая поверхность, кровото-

---

[1] Так, канцеролитическая способность сыворотки крови у экспериментальных животных падает задолго до развития новообразования (Кавецкий, 1938). При получении рака с помощью лучистой энергии (Roffo, 1934) в подвергшемся ультрафиолетовому облучению месте накопление холестерина происходит задолго до образования опухоли и т. п. Приведенные выше собственные исследования с применением канцерогенных веществ у экспериментальных животных убеждают в том, что феномен тушения как проявление местных биохимических процессов в тканях также появляется задолго до развития опухоли.

чащая при исследовании. Тело матки, придатки без уклонений от нормы. Клинический диагноз: erosio colli uteri. Polyp.

Феномен тушения положительный. Гистологическое исследование (№ 18321): erosio glandularis. Упорное консервативное лечение (от операции больная отказалась) не дало эффекта. Последние сведения о больной относятся к декабрю 1940 г. (через $2^1/_2$ года от начала наблюдения).

4. Т. М. А., 40 лет (история болезни № 23369, 1938 г., Онкологический институт). Жалобы на непостоянные кровянистые выделения в течение последнего месяца. Объективно: на влагалищной части вокруг наружного зева эрозия с намечающимся переходом на правый свод. Тело матки и придатки — нормальны. Своды и параметрии свободны. Клинический диагноз: рак шейки матки? В крови тушитель. Биопсия; гистологический диагноз: начинающийся рак? Повторная биопсия: „гиперплазия покровного эпителия". Лечение радием. Через месяц клинически здорова. В крови тушителя нет. Через год здорова.

5. Ч. Н. А., 25 лет (история болезни № 7062/6157, 1938 г., Военно-медицинская академия). Жалобы на выделения и боли внизу живота. Объективно: тело матки без уклонений от нормы. Слева увеличенный плотный яичник. Параметрии свободны. Вокруг наружного отверстия colli uteri кровоточащая при дотрагивании эрозия. Клинический диагноз: erosio colli uteri cancer concipiens. В крови тушитель. Биопсия; гистологическое исследование вызвало разногласия (проф. Моисеев и проф. Улезко-Строганова): erosio glandularis? Cancer incipiens. Операция; ампутация шейки матки. Через 10 дней в крови тушитель. Через 2 месяца клинически здорова. Феномен тушения отсутствует.

На всех 93 больных с злокачественными новообразованиями и с подозрением на таковые мы имеем, таким образом, $8^0/_0$ расхождений между гистолого-клиническим диагнозом и показаниями феномена тушения. У Нудольской эта цифра несколько выше, достигая $17^0/_0$. Причина последнего кроется в отсутствии наблюдения ею отдаленных результатов, ввиду краткости протекшего после исследования времени.

Естественно, что при изучении феномена тушения у больных особенное внимание привлекали не те больные, у которых новообразование уже развилось, а больные с так называемыми „предраковыми" состояниями. В гинекологической клинике наиболее обширную группу таких больных составляют страдающие эрозиями. Ведь даже такие „противники предрака", как Улезко-Строганова, вынуждены признать, что эрозии иногда в затяжных хронических случаях переходят в рак. Два случая перехода эрозий в рак наблюдал Цимбал (1940). За время изучения феномена тушения мы лично тоже наблюдали два таких случая:

1. Т. М. А., 44 лет (история болезни № 260 О. П. К. Р.). В 1938 г. лечилась в гинекологической клинике Онкологического института по поводу эрозии шейки матки, существовавшей у больной в течение нескольких лет. Диагноз эрозии шейки матки был подтвержден гистологическим исследованием кусочка ткани, полученного при биопсии. Феномен тушения положительный. Лечение радием 960 mgh. Все болезненные явления исчезли. Феномен тушения оставался положительным. Осмотры в 1939 г. не обнаружили никаких патологических изменений. В течение следующего года больная на вызовы не являлась. В январе 1941 года она пришла показаться по поводу появившихся месяца пол-

тора назад болей. Объективно: эрозированная шейка матки. В крови тушитель. Сделана биопсия. Гистологическое исследование обнаружило начинающийся рак.

2. С. А. С., 50 лет (история болезни № 560, О. П. К. Р.). В октябре 1939 г. обратилась по поводу болей, которыми она страдает 7 лет. Феномен тушения положительный. Гистологически: erosio glandularis. Лечение консервативное с хорошим эффектом. 3/II 1941 г. больная вновь обратилась с жалобами на боли и незначительные кровянистые выделения (контактного характера). В крови тушитель. Кольпоскопически и гистологически — начинающийся рак шейки матки.

Hinselmann сообщил также о нескольких случаях развития рака на месте бывших до того эрозий.

Все это заставило нас выделить больных с эрозиями шейки матки в отдельную группу. Всего под наблюдением находилось 124 больных. Время наблюдения — от 1 года до 3 лет. Гистологическое исследование биопсированных кусочков произведено за редкими исключениями у всех больных, имевших положительный феномен тушения. У лиц с отсутствием в крови тушителя биопсии сделаны в 50% случаев. Методика в начале нашей работы старая, однако при повторных вызовах больных всем произведено исследование феномена „с переносами" в кипяченом и некипяченом виде. В качестве консервативной терапии применялось главным образом лечение активированным рыбьим жиром, культурой болгарской палочки, облучение шейки матки кварцем, аммаргеновый ионтофорез и т. п. при условии лечения воспалительных процессов в матке, придатках и т. д.

Оперативное лечение заключалось в производстве операции Штурмдорфа. Кроме того, в ряде случаев применена диатермокоагуляция.

Все больные после окончания лечения были повторно вызваны на осмотры. При повторных осмотрах обязательно исследовали кровь на феномен тушения. После первого же обследования 16 больных, убедившись в отсутствии у них рака, ни для лечения, ни для повторных осмотров не явились, несмотря на вызовы.

Результаты наблюдений представлены на табл. 31 и 32.

Рассмотрение результатов, полученных в группе больных с положительным феноменом тушения, показывает, что консервативная терапия дает ближайшие хорошие результаты меньше, чем в четверти случаев, а по истечении 1—2 лет почти все больные (из 18 человек —16) находятся в том же состоянии, которое заставило их обратиться к врачу в первый раз. Из всех случаев, в которых наблюдалось первичное излечение, стойкий эффект получен лишь у одной больной. Появление рецидива становится правилом. Другими словами, консервативная терапия или не дает никаких результатов, или же сопровождается лишь кратковременным

Таблица 31

**Феномен тушения при эрозиях шейки матки**

| Метод лечения | Общее число случаев | Из них: диагноз подтвержден гистологическими исследованиями | Из них: подверглось лечению | Ближайшие результаты лечения: клиническое излечение | Ближайшие результаты лечения: без улучшения | Отдаленные результаты лечения: всего обследовано | Из них: клин. здоровы | Из них: без изменений | Из них: рецидив эроз. | Из них: переход в рак | Феномен тушения: + | Феномен тушения: — | Феномен тушения: ± |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **I. При первом обследовании феномен тушения положительный** | | | | | | | | | | | | | |
| — | 69 | 66 | 58 | — | — | 2 | — | 2 | — | — | 2 | — | — |
| А. Консервативное лечение | | 21 | 21 | 7 | 14 | 18 | 1 | 11 | 5 | 1 | 16 | — | 2 |
| Б. Диатермокоагуляция | | 15 | 15 | 14 | 1 | 12 | 11 | — | 1 | — | 2 | 8 | 2 |
| В. Операция Штурмдорфа | | 19 | 19 | 19 | — | 12 | 11 | — | 1 | — | 3 | 8 | 1 |
| Г. Радиотерапия | | 3 | 3 | 3 | — | 3 | 2 | | — | — | 1 | 1 | 1 |
| Итого: . . . | | | 58 | 43 | 15 | 47 | 25 | 13 | 7 | 2 | 24 | 17 | 6 |
| **II. При первичном обследовании феномен тушения отрицательный** | | | | | | | | | | | | | |
| — | 47 | 24 | 44 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| А. Консервативное лечение | | 19 | 39 | 31 | 8 | 27 | 23 | 2 | 2 | — | — | 25 | 2 |
| Б. Диатермокоагуляция | | 2 | 2 | 2 | — | 2 | 2 | — | — | — | — | 2 | — |
| В. Операция Штурмдорфа | | 3 | 3 | 3 | — | 3 | 3 | — | — | — | — | 3 | — |
| Итого: . . . | | | 44 | 36 | 8 | 32 | 28 | 2 | 2 | — | — | 30 | 2 |
| **III. При первичном обследовании феномен тушения сомнительный** | | | | | | | | | | | | | |
| — | 8 | 6 | 6 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| А. Консервативное лечение | | 1 | 1 | 1 | — | 1 | — | 1 | — | — | 1 | — | — |
| Б. Диатермокоагуляция | | 3 | 3 | 3 | — | 2 | 2 | — | — | — | — | 1 | 1 |
| В. Операция Штурмдорфа | | 2 | 2 | 2 | — | 1 | 1 | — | — | — | — | 1 | — |
| Итого: . . . | | | 6 | 6 | — | 4 | 3 | 1 | — | — | 1 | 2 | 1 |
| Всего по группе: | 124 | 96 | 108 | 85 | 23 | 83 | 56 | 16 | 9 | 2 | 25 | 49 | 9 |

успехом. Феномен тушения остается неизменно положительным.

Значительно лучшие результаты наблюдаются при оперативном лечении или при удалении эрозии при помощи диатермокоагуляции. Здесь в подавляющем большинстве случаев наступило стойкое излечение и исчезновение тушителя из крови в сроки около $1^1/_2$—3 месяцев после операции.

Такие же стойкие результаты влечет за собой радиотерапия, хотя в отдельных случаях даже и она как консервативное лечение не может остановить подготовительных процессов, приводящих к развитию рака.

Считаем необходимым подчеркнуть, что если при эрозии шейки матки в крови находят тушитель, следует, во-первых, обязательно произвести биопсию для гистологического исследования, несмотря на внешне вполне, казалось бы, доброкачественный вид эрозий; во-вторых, не тратить времени на безуспешное консервативное лечение, вызывающее лишь разочарование у врачей и недовольство у больных, что приводит к смене врача больными и отсрочке оперативного лечения, а сразу же после получения подтверждения диагноза от патогистолога удалять эрозию ножом или диатермокоагуляцией; ресурсы радия, имеющегося в онкологических учереждениях, вряд ли позволят широко применять при эрозиях кюритерапию; после излечения такие больные должны по крайней мере 3—4 раза в год являться для повторного обследования. Лишь стойкое исчезание феномена тушения при общем благополучии позволит говорить о прекращении сдвигов в местных биохимических процессах, приводящих клетки при соответствующих условиях к превращению в злокачественные.

Совершенно иную картину дают эрозии с отрицательным феноменом тушения, несмотря на то, что ни клинически, ни гистологически они ничем не отличаются от других. Не говоря уже о хороших ближайших и отдаленных результатах оперативного лечения или удаления эрозии путем диатермокоагуляции, подавляющее большинство этих больных излечивается и без подобных вмешательств путем консервативной терапии. При этом обращает на себя внимание стойкость излечения.

Очень интересные данные получены Нудольской. Под ее наблюдением находилось 40 больных с предраковым состоянием шейки и тела матки в смысле сочетания угрожающих по раку явлений клинических, морфологических и митогенетических. Все 40 больных представляли однородную группу, характеризовались одними и теми же показателями со стороны клиники, гистологии и митогенетического анализа крови, с отсутствием на данный момент исследова-

ния гистологической картины рака. Из этих 40 больных в предраковом состоянии 20 были подвергнуты длительному наблюдению в состоянии предрака и 20 подверглись немедленно профилактически радикальной терапии с последующим наблюдением. Наблюдения за той и другой группой проводились в течение 12 лет.

Из 20 случаев с предраковым состоянием шейки и тела матки, подвергшихся длительному наблюдению, в дальнейшем у 17 больных через различные промежутки времени — от 5 месяцев до 6 лет — возникло раковое поражение. В 1 случае женщина в предраковом состоянии ушла из-под наблюдения. В 2 случаях после 12 лет наблюдения обе женщины оказались вполне здоровыми. Дальнейшее наблюдение за этой группой больных показало, что из 17 больных в предраковом состоянии, перешедшем в рак, леченных в дальнейшем радикально уже по поводу ракового поражения, по прошествии следующих свыше 5 лет наблюдения здоровы лишь 9 человек; остальные 8 погибли преимущественно от рецидива рака.

Другие 20 больных были подвергнуты соответствующей радикальной терапии и при последующих гистологических исследованиях препаратов удаленных кусочков рак как таковой обнаружен не был. Дальнейшее наблюдение за этими 20 больными, находившимися в состоянии предрака и радикально леченными, показало, что по прошествии того же срока наблюдения, свыше 5 лет, после терапии все они находятся во вполне благополучном состоянии.

Таким образом, одинаковые по клинической картине и морфологическим данным эрозии шейки матки имеют совершенно различное значение. Одни из них являются вполне доброкачественными процессами, легко поддающимися лечению, другие отличаются упорным течением и таят в себе угрозу перехода в злокачественные новообразования.

Только последнюю категорию эрозий мы относим к „предраковым“ состояниям, ибо только здесь клетки уже находятся на пути к малигнизированным превращениям.

Какова частота таких эрозий, сказать трудно. Высокий процент их на нашем материале объясняется специфичностью больных, обращающихся и направляемых в онкологические учреждения.

Небольшое число эрозий в клинической амбулатории Военно-медицинской академии заставляет думать, что большая часть встречающихся эрозий доброкачественного характера.

Если признать эрозии с наличием феномена тушения „предраковым“ состоянием, то является вопрос, какова длительность их течения. Как скоро эрозия при наличии

у больной в крови тушителя может перейти в рак? Прямого ответа на этот вопрос нет. Мы не знаем, когда у больной впервые появился тушитель. Мы не знаем, когда у больной начались те биохимические изменения в клетках, которые могут привести к раку. О длительности процессов малигнизации приходится судить лишь на основании экспериментов и наблюдений над случаями профессионального рака. В опытах с индуцированием у мышей злокачественных опухолей канцерогенными веществами время от введения вещества до развития опухоли измеряется приблизительно одной пятой жизни нормального животного. Наблюдения над профессиональным раком у людей показывают, что для развития опухоли требуется соприкосновение с канцерогенным агентом в течение нескольких лет и значительно более длительный, так называемый латентный период, измеряемый годами, длительностью примерно также в одну пятую жизни.

Феномен тушения у мышей появляется за 3 — 4 месяца до развития опухоли, т. е. оказывается положительным почти в середине „латентного" периода.

Если позволительно результаты экспериментов на животных, хотя бы до некоторой степени, приложить к людям, то феномен тушения следует ожидать за несколько лет до развития опухоли (во всяком случае, за 5 — 6 лет, а может быть, и больше).

Повторяем, что это лишь предположения. Мы ведь не можем идентифицировать случаи профессионального рака с самопроизвольным. Мы не знаем интенсивности течения процессов малигнизации, силы сопротивления организма, ничего не можем сказать не только о силе эндогенного канцерогенного агента, но даже и о природе его.

Если допустить, что феномен тушения появляется в „предраковом" состоянии (а это следует из данных опыта и из клинических наблюдений), если он появляется задолго до образования опухоли, то этим самым диагностическая ценность его как будто значительно снижается. В самом деле, при постановке диагноза реже приходится выбирать между фибромиомой и раком тела матки, чем между подозрительной „предраковой" эрозией и раком шейки. Между тем и такая эрозия, и рак шейки матки дают однозначное показание феномена. Рак или не рак? На этот вопрос даже морфологи не всегда могут дать ответ, хотя они имеют дело с более грубыми изменениями, изменениями структурными, которыми завершился длительный процесс канцеризации.

Да и можно ли вообще решить этот вопрос методами, изучающими тонкие биохимические изменения, играющие в течение длительного времени роль процессов, подготавли-

Таблица 32

**Феномен тушения после клинического излечения при злокачественных опухолях гениталий и предраке**

| Через сколько месяцев исследована | Рак шейки матки | | | | Рак тела матки | | | Рак яичников | | | Рак яичников | | | Лейкоплакия шейки матки | | | Сомнительные случаи | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | всего | тушитель | | рецидив опухоли | всего | тушитель | | всего | тушитель | | всего | тушитель | | всего | тушитель | | всего | тушитель | |
| | | + | — | | | + | — | | + | — | | + | — | | + | — | | + | — |
| 1 | 8 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | — | 1 | 1 | — | 1 | 1 | — | — | — | — | — | — | — |
| 2 | 6 | 6 | — | — | 1 | — | 1 | 1 | 1 | — | 1 | 1 | — | 2 | — | 2 | 1 | — | 1 |
| 3 | 8 | 7 | 1 | 1 | 1 | — | 1 | — | — | — | — | — | — | 1 | — | 1 | — | — | — |
| 4 | 6 | 3 | 3 | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1 | — | 1 |
| 5 | 6 | 3 | 2 | 1 | 1 | — | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 2 | 1 | 1 |
| 6 | 2 | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 7 | 1 | 1 | — | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

вающих внезапный, скачкообразный переход клеток в новое состояние?

Несмотря, однако, на то, что вопрос: рак или не рак, зачастую имеет в клинике исключительную остроту и предопределяет наше вмешательство, центр тяжести в борьбе с злокачественными новообразованиями лежит главным образом не в количестве оперированных или вылеченных путем радио-и рентгенотерапии больных. Успех противораковой борьбы в массовом масштабе может быть обеспечен выявлением и своевременным лечением так называемых „предраковых" заболеваний. А в выявлении и выборе терапии именно этих болезненных состояний феномен тушения может сыграть и, мы надеемся, сыграет совершенно исключительную роль.

---

## ЛИТЕРАТУРА[1]

1. — Брайнес С. Н. О применении митогенетического излучения как метода для изучения явлений утомления. Арх. Биол. н., т. XXXII, в. 5–6, 1932 г.
2. — Брайнес С. Н. Проблемы усталости и активности и митогенетическое излучение. Арх. Биол. н., т. XXXV, Сер. „Б", в. 1, 1934 г.
3. — Голышева К. П. Митогенетический спектр текущей крови. Арх. Биол. н., т. XXXIV, в. 1—2, 1933 г.
4. — Гурвич А. и Л. Тушитель в раковой крови, его значение для диагностики и антитушитель. Арх. Биол. н., т. LI, в. 3, 1938 г.
5. — Гурвич А. и Л. Дальнейшие исследования тушителя в раковой крови и антитушитель. Арх. Биол. н., т. LVI, в. 3, 1939 г.
6. – Гурвич А. и Л. Митогенетическое излучение. Медгиз, 1945 г.
7. — Ефимов В. В. и Летунов С. П. Влияние работы, утомления и отдыха на излучение кровью человека лучей Гурвича. Арх. Биол. н. т. XXXV, в. I, 1934 г.
8. — Залкинд С. Я. Необходимость митогенетических лучей для процесса клеточного деления. Арх. Биол. н., т. XLVII, в. 2, 1937 г.
9. — Залкинд С. Я. и Новиков М. Б. Тушитель митогенетического излучения в здоровых органах ракового животного. Арх. Биол. н., т. LI, в. 3, 1938 г.
10. — Залкинд С. Я. при участии Ломовской Э. Г. Длительное действие тушителя митогенетического излучения на биологические объекты. Сб. трудов Воен. Вет. Акад., т. 3, 1941 г.
11. — Кленицкий Я. С. Влияние операций удаления рака на митогенетическое излучение крови. Арх. Биол. н., т. XXXV, Сер. „Б". в. I, 1934 г.
12. — Малеева З. В. Образование ферментоида уреазы и основные его свойства. Сборник работ по митогенезу и теории биолог. поля. Изд. АМН, 1947 г.
13. — Марковский Я. А. Митогенетическое излучение крови у больных туберкулезом. „Клиническая Медицина", № 9, 1931 г.
14. — Новиков М. Б. Влияние экстирпации раковой опухоли на наличие тушителя митогенетического излучения в крови и органах белой мыши. Арх. Биол. н, т. LI, в. 3, 1938 г.
15. — Нудольская О. Е. Митогенетическое излучение крови и его значение при диагностике рака шейки матки. „Арх. Акуш. и Гинек." № 5, 1936 г.
16. — Нудольская О. Е. Диагностика рака и предракового состояния женской половой сферы методом митогенетического излучения. „Журн. Акуш. и Гинек." № 9–10, 1937 г.
17. — Нудольская О. Е. и Чмутова А. П. Определение тушителя в крови ракового больного, как метод, предложенный в целях уточнения митогенетической реакции на рак. „Акуш. и Гинек." № 3—4, 1940 г.

[1] В списке приведена только литература по митогенезу.

18. — Павлова Е. В. Ранняя диагностика раковых опухолей при помощи митогенетического излучения крови. — „За соц. здравоохр. Узбек.“ № 1, 1935 г.
19. — Павлова Е. В. Влияние различных методов терапии рака на митогенетическое излучение. Бюллетень Эксперимент. Медиц. Тат. Респ. № 1, 1938 г.
20. — Песоченский Б. С. Использование феномена тушения митогенетического излучения в Клинике злокачественных опухолей женской половой сферы. „Акуш. и Гинек.“ № 5, 1939 г.
21. — Песоченский Б. С. Реакция митогенетического излучения и реакция тушения при кастрации. „Акуш. и Гинек.“ № 3—4, 1940 г.
22. — Песоченский Б. С. Ранняя диагностика рака митогенетическим методом. Сб. „Злокачественные опухоли“ серии „Новости. Медицины“, 1947 г.
23. — Песоченский Б. С. „Феномен тушения митогенетического излучения крови при раке и предраковых заболеваниях“. Сб. работ по митогенезу и теории биологического поля, Изд. АМН, 1947 г.
24. — Пономарева Ю. Н. Стимуляция митозов в переживающих тканях физическими методами. Арх. Биол. н, т. LV, в. 2, 1939 г.
25. — Пономарева Ю. Н. Подавление клеточного размножения путем гашения собственного излучения делящихся клеток. Арх. Биол. н., т. 62, вып. 4, 1941 г.
1. Biddau J. „Studio sulle radiazioni mitogenetiche del sangue del bombino“. Radiobiologia gen. v. 1, f. II, 1932.
2. Frankenburger W. Strahlentherapie, Bd. 47, 1933.
3. Gesenius. „Über die Gurwitschstrahlung menschlichen Blutes und ihre Bedeutung für die Karzinomdiagnostik“. Biochem. Ztschr., Bd. 226, 1930.
4. Gesenius. „Blutstrahlung und Karzinomdiagnostik“, Radiobiologia gen., v. 1, f. II, 1933.
5. Gurwitsch A u. L. „Über Anreicherung (Neubildung) von Fermenten auf Kosten von Aminosäuren“. Enzymologia. v. 5, 1938.
6. Gurwitsch A. u. L. „Über die Eigenart der Blutfermente Garzinomatöser (Blutfermente u. Löscher)“. Enzymologia. v. 5, 1938.
7. Gurwitsch A. u. L. „Über Löschung und Inhibition der mitigenetischer Strahlung“. Acta Physicochimica, v. XIII, No 5, 1940.
8. Gurwitsch L. u. Anikin A. „Das Kornealepithel als Detektor und Sender mitogenetischer Strahlen“. Arch. f. Entwiklungsmech., Bd. 113, 1928.
9. Gurwitsch L. u. Salkind S. „Das mitogenetische Verhalten des Blutes Karzinomatöser“. Bioch. Zeitschr., Bd. 211, 1929.
10. Hammer M. „Valeur de la méthode mitogénétique dans le diagnostic du cancer“. Rev. de gynécol. et d'obstetr., No 4, 1939.
11. Heinemann. „Les rayons mitogénétiques du sang et le diagnostic précoce des cancers“. Bull. Soc. Belge de Cancérologie. No 4, 1933.
12. Heinemann u. Seyderhelm. „Weitere Untersuchungen über die mitogenetischen Strahlen des Blutes unter besonderer Berücksichtigung der „Strahlungen“ des Blutes von Carcinomkranken“. Klin. Wchenschr. No 25, 1933.
13. Heinemann u. Seyderhelm. „Mitogenetische Strahlung des Blutes und Strahlungen des Blutes Karzinomkranken“. Арх. биол. наук, т. XXXV, Сер. „Б“, вып. 1, 1934.
14. Marconi E. Ricerche sulle radiationi mitogenetiche del sangue umano col micrococcus prodigiosus. come detectore.“ Pathologia, No 481, 482, 1931.
15. Protti G. Involuzione senile, oncogenesi e radiazione ematiche“. Commun. alla XIX riunione d. Soc. It. il progr. sulle Scienze, 1930.

---

## ОГЛАВЛЕНИЕ



Главы I—V составлены *А. Г. и Л. Д. Гурвич.*

Главы VI—VII — *С. Я. Залкиндом.*

Главы VIII—XI—*Б. С. Песоченским.*



---

Редактор В. Ф. Еремеев

Подписано к печати 4/IX 1947 г. $6^1/_4$ п. л. 6,2 уч.-изд. л. Изд. № 56
Зак. 392 Цена 9 р. 50 к. Переплет 2 р. 50 к.

А 01049 Тип. Изд-ва АМН Тир. 4 000 экз.